

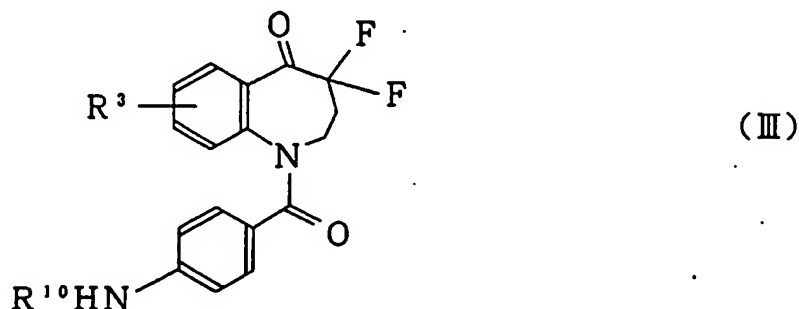
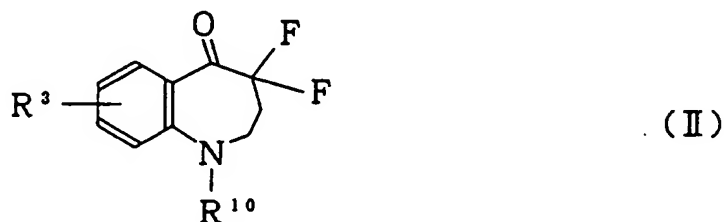
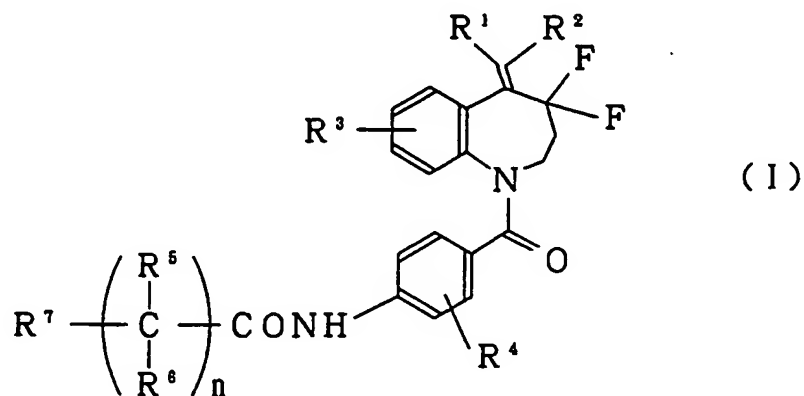


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|  |   |                         |    |           |                         |    |   |
|--|---|-------------------------|----|-----------|-------------------------|----|---|
| <p>(51) 国際特許分類 <b>A1</b></p> <p><b>C07D 223/16, 401/00, 403/00, 405/00, 409/00, 453/00, A61K 31/55</b></p>   | <p>(11) 国際公開番号 <b>WO 95/06035</b></p> <p>(43) 国際公開日 <b>1995年3月2日 (02.03.95)</b></p> |                         |    |           |                         |    |   |
| <p>(21) 国際出願番号 <b>PCT/JP94/01409</b></p> <p>(22) 国際出願日 <b>1994年8月25日 (25. 08. 94)</b></p> <p>(30) 優先権データ</p> <table border="0"> <tr> <td>特願平5/211589</td> <td>1993年8月26日 (26. 08. 93)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平6/2341</td> <td>1994年1月14日 (14. 01. 94)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</p> <p>山之内製薬株式会社<br/>(YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]<br/>〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</p> <p>谷口伸明 (TANIGUCHI, Nobuaki) [JP/JP]<br/>〒305 茨城県つくば市の宮三丁目13番1-420 Ibaraki, (JP)</p> <p>田中昭弘 (TANAKA, Akihiro) [JP/JP]<br/>〒300 茨城県土浦市永国1150-2 Ibaraki, (JP)</p> <p>松久 彰 (MATSUHISA, Akira) [JP/JP]<br/>〒305 茨城県つくば市並木三丁目17-12 コスモンティール岡野D-202 Ibaraki, (JP)</p> <p>坂元健一郎 (SAKAMOTO, Ken-ichiro) [JP/JP]<br/>〒305 茨城県つくば市の宮二丁目5番9-232 Ibaraki, (JP)</p> <p>古塩裕之 (KOSHIO, Hiroyuki) [JP/JP]<br/>〒305 茨城県つくば市の宮二丁目5番9-228 Ibaraki, (JP)</p> <p>谷津雄之 (YATSU, Takeyuki) [JP/JP]<br/>〒301 茨城県龍ヶ崎市府台二丁目11番7号 Ibaraki, (JP)</p> | 特願平5/211589   | 1993年8月26日 (26. 08. 93) | JP | 特願平6/2341 | 1994年1月14日 (14. 01. 94) | JP | <p>(74) 代理人</p> <p>弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.)<br/>〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号<br/>山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国</p> <p>AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LT, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 <b>国際調査報告書</b></p> |
| 特願平5/211589  | 1993年8月26日 (26. 08. 93)   | JP                      |    |           |                         |    |   |
| 特願平6/2341  | 1994年1月14日 (14. 01. 94)   | JP                      |    |           |                         |    |   |
| <p>(54) Title : <b>BENZAZEPINE DERIVATIVE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, AND INTERMEDIATE FOR THE SAME</b></p>   |   |                         |    |           |                         |    |   |
| <p>(54) 発明の名称 <b>ベンズアゼピン誘導体及びその医薬組成物並びに中間体</b></p>   |   |                         |    |           |                         |    |   |
| <div style="text-align: center;"> </div>   |   |                         |    |           |                         |    |   |
| <p>(57) Abstract</p> <p>A benzazepine derivative, represented by general formula (I), useful as an arginine vasopressing antagonist; a pharmaceutically acceptable salt thereof; a pharmaceutical composition containing the same; and difluorobenzazepinone derivatives, represented by general formulae (II) and (III), useful as intermediates for producing the compound (I).</p>  |   |                         |    |           |                         |    |   |

## (57) 要約

アルギニンバソプレシン拮抗薬として有用な下記一般式 (I) で示されるベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、その医薬組成物、並びに化合物 (I) の製造中間体として有用な下記一般式 (II) 及び (III) で示されるジフルオロベンズアゼピノン誘導体。



## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB パルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルギナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CZ チェッコ共和国  
DE ドイツ

DK デンマーク  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB イギリス  
GE グルジア  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
KZ カザフスタン

LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LR リベリア  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MD モルドバ  
MG マダガスカル  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド

PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア共和国  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン共和国  
VN ヴィエトナム

## 明 細 書

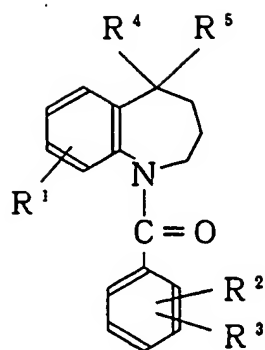
## ベンズアゼピン誘導体及びその医薬組成物並びに中間体

## 技術分野

本発明は、アルギニンバソプレシン拮抗薬として有用な新規ベンズアゼピン誘導体、その製薬学的に許容される塩、及びこれらの化合物を有効成分とする医薬組成物並びにこれらの化合物の製造中間体に関する。

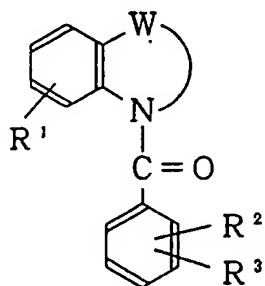
## 背景技術

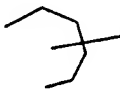
アルギニンバソプレシン (AVP) は、視床下部-下垂体系にて生合成・分泌される 9 個のアミノ酸からなるペプチドである。従来、このアルギニンバソプレシンに対する拮抗薬としては、ペプチドタイプの化合物と非ペプチドタイプの化合物が合成されてきた。ペプチドタイプの化合物としては例えば特開平 2-32098 号公報記載の化合物が知られている。一方、非ペプチドタイプのバソプレシン拮抗薬としては、欧州特許出願公開 0514667 号公報、特開平 5-132466 号公報に記載の下記一般式で示される 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン誘導体が知られている。



〔上式中、 $R^4$  : ……、低級アルコキシカルボニル置換アルキリデン基、(低級アルキル) アミノ低級アルキリデン基、シアノ低級アルキリデン基、……。その他の記号については上記公報参照。〕

また、下記一般式で示される化合物を開示した国際公開 91/05549 号公報、特開平 4-154765 号公報に記載の 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン誘導体が知られている。

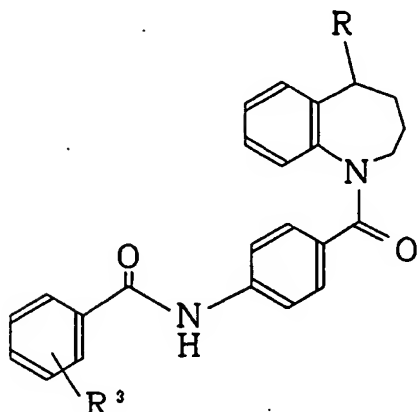


(上式中、 $-W$ ) : ……  置換基……。置換基 : …… オキシ基、ヒドロキシイミノ基、アルキリデン基、……。その他の記号については上記公報参照。)

また、本発明者らは先に下記ベンゾイルアミノベンゾイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン誘導体にア



ルギニンバソプレシン拮抗作用を見出し特許出願している（特開平5-320135号公報参照）。



（上式中、R : ……、 $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array}$  ……。R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> : 一方が水素

原子、他方が低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基又はフェニル基。その他の記号については上記公報参照。）

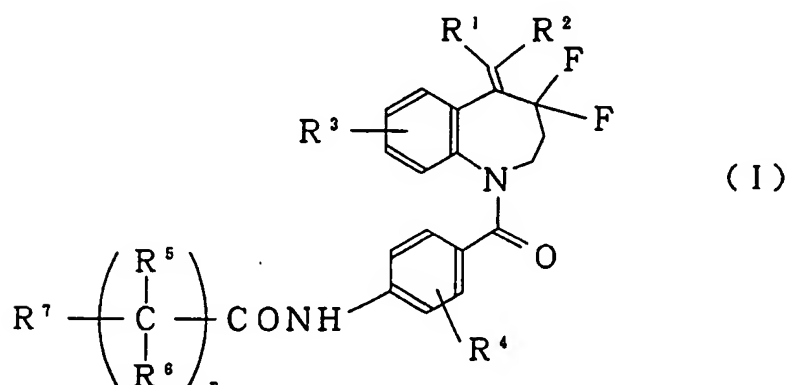
これらの特許に記載された（置換）メチリデン置換ベンズアゼピン誘導体は、酸性あるいは塩基性条件下でエキソオレフィンからエンドオレフィンへの異性化がみられる。特に $\alpha$ 位に電子吸引性基を有する化合物は異性化が容易に生じることが知られている。従ってこれらの化合物は異性化による合成上の困難性を有するばかりでなく、物理的安定性に劣り、取り扱い上あるいは生体内での安定性の点で十分なものではなかった。

#### 発明の開示

本発明者らは、アルギニンバソプレシン拮抗作用を有する化合物について鋭意研究した結果、下記一般式（I）で示される新規なべ

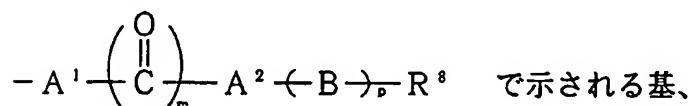
ンズアゼピン誘導体が意外にも安定かつ優れたアルギニンバソプレシン拮抗作用を有することを知見して、本発明を完成した。

すなわち、本発明は下記一般式 (I) で示されるベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。



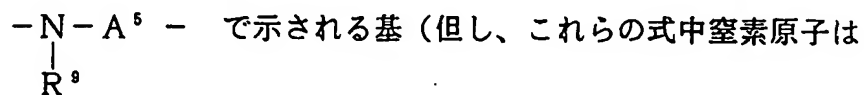
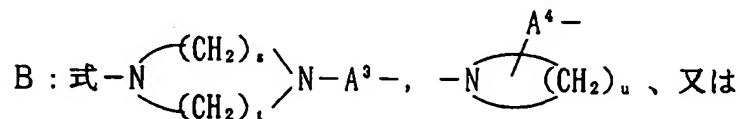
〔式中の記号は以下の意味を示す。〕

$R^1$  及び  $R^2$  : いずれか一方は水素原子、他方は式



$A^1$  及び  $A^2$  : 同一又は異って、単結合、低級アルキレン基、又は低級アルケニレン基、

$m$  : 0 又は 1、



オキシド化されていてもよい)、

p : 0 又は 1 乃至 3 の整数 (但し、p が 2 又は 3 であるときは、  
B は B で定義される基が同一であっても任意に異っていてもよい)、

R<sup>8</sup> : 水素原子 ; 低級アルキル基 ; 低級アルケニル基 ; シクロアルキル基 ; 水酸基 ; 低級アルコキシ基 ; カルボキシ基 ; 低級アルコキシカルボニル基 ; シアノ基 ; 置換されていてもよいアリール基 ; 置換されていてもよい含窒素芳香族 5 若しくは 6 員複素環基 ; 架橋を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和 5 乃至 8 員複素環基 ;

又は、式  $\text{--N} \begin{pmatrix} (\text{CH}_2)_q \\ (\text{CH}_2)_r \end{pmatrix} \text{X}$  で示される基 (但し、式中の窒素原子はオキシド化されていてもよい) ;

s 及び t : 同一又は異って、1 乃至 3 の整数 (但し、s 及び t の総和は 3 乃至 5 の整数)、

u : 2 乃至 7 の整数

A<sup>3</sup> , A<sup>4</sup> 及び A<sup>5</sup> : 同一又は異って、単結合、低級アルキレン基、又は低級アルケニレン基 (但し、A<sup>3</sup> 又は A<sup>5</sup> は、隣接する基が窒素原子又は酸素原子を介して A<sup>3</sup> 又は A<sup>5</sup> と結合する基であるときは、単結合以外の基を意味する)、

R<sup>9</sup> : 水素原子又は低級アルキル基、

q 及び r : 同一又は異って 1 乃至 3 の整数 (但し、q 及び r の総和は 3 乃至 5 の整数)、

X : 式  $\text{--O--}$  又は  $\text{--S(O)}_w\text{--}$  で示される基、

w : 0, 1 又は 2、

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> : 同一又は異って、水素原子 ; ハロゲン原子 ; 低級アルキル基 ; 低級アルコキシ基 ; 又は低級アルキル基で置換さ

れていてもよいアミノ基；

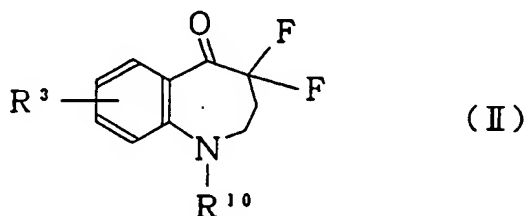
$R^5$  及び  $R^6$  : 同一又は異って、水素原子又は低級アルキル基  
(但し、 $R^5$  と  $R^6$  とは一体となって低級アルキレン基を意味し、隣接炭素原子と共に飽和炭素環を形成していてもよい)、

$n$  : 0 又は 1、

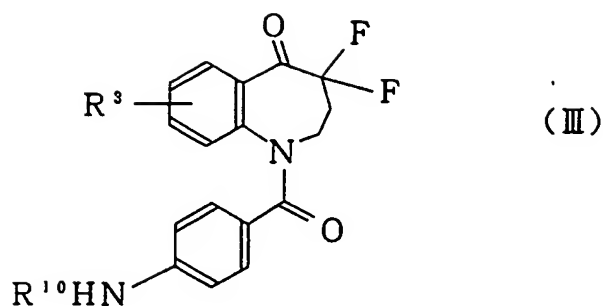
$R^7$  : 置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい芳香族 5 若しくは 6 員複素環基)

また、本発明は、上記一般式 (I) で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、特にアルギニンバソプレシン拮抗剤に関する。

またさらに、本発明は、上記一般式 (I) で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩の製造中間体として有用な下記一般式 (II) 及び (III) で示されるジフルオロベンズアゼピノン誘導体又はその塩に関する。



(式中、 $R^3$  は前記の意味を有し、 $R^{10}$  は水素原子又はアミノ基の保護基を意味する)



(式中、 $R^3$  及び  $R^{10}$  は前記の意味を有する)

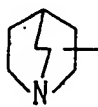
本発明化合物は（置換）メチリデン基が置換したアゼピン環炭素原子に隣接する環炭素原子にジフルオロ基を有する点に化学構造上の特徴を有する。本発明化合物は、ジフルオロ基を有することにより、異性化することなく生体内においても十分な安定性を有し持続性に優れる。しかも、優れたアルギニンバソプレシン拮抗作用を有するものである。特にメチリデン基に（置換）アミノカルボニル基が置換した化合物は、優れたアルギニンバソプレシン拮抗作用を有する。また、本発明化合物は経口吸収性に優れる。


以下、本発明化合物につき詳述する。



本発明化合物の  $R^7$  が示す「置換されていてもよい芳香族 5 若しくは 6 員複素環基」の複素環基部分としては、具体的にはピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基などのヘテロ原子として少なくとも 1 個の窒素原子を有し、酸素原子又は硫黄原子を有していてもよい含窒素芳香族 5 若しくは 6 員複素環基、チエニル基、フリル基、ピラニル基などの酸素原子及び／又は硫黄原子をヘテロ原子とする芳香族 5 若しくは 6 員複素環

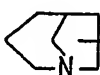
基が挙げられる。

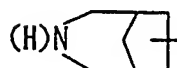
$R^8$  が示す「置換されていてもよい含窒素芳香族 5 若しくは 6 員複素環基」の複素環基部分としてはヘテロ原子として少なくとも 1 個の窒素原子を有し、酸素原子及び／又は硫黄原子を有していてもよい含窒素芳香族 5 若しくは 6 員複素環基であり、具体的には上記の含窒素 5 若しくは 6 員複素環基の具体例として掲げた具体的な環基が挙げられる。

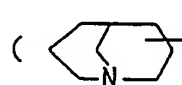
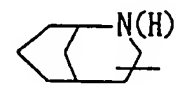
また、 $R^8$  が示す「架橋を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和 5 乃至 8 員複素環基」の複素環基部分としては、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ホモピペラジニル基（ヘキサヒドロジアゼピニル基）、アゾカニル基、アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル基（（キヌクリジニル基）、


（2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル基）など）、

アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル基（ , （N(H)）

など）、アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクチル基（ ,

（N(H)）など）、アザビシクロ〔3. 3. 1〕ノニル基

（ , （N(H)）など）、アザビシクロ〔3. 2. 2〕ノニル基

2) ノニル基 (  など) 等の窒素原子をヘテロ原子とす

る単環又は架橋型の飽和複素環基が挙げられる。なお上記の環において、(H)はこの部分に水素原子あるいは後記する置換基あるいは結合手を有するものであってもよいことを表わす。

さらに、 $R^7$  及び  $R^8$  が示す「置換されていてもよいアリール基」のアリール基部分としては、炭素数 6 乃至 14 個のアリール基であり、例えばフェニル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基などが挙げられる。

上記  $R^7$ 、 $R^8$  の芳香族 5 若しくは 6 員複素環基、含窒素芳香族 5 若しくは 6 員複素環基、若しくはアリール環基の環上の置換基は、当該技術分野で芳香族複素環やアリール環上の置換基として通常用いられている置換基であることができる。これらの環は、同一又は相異なる 1 又は 2 以上の置換基を有することができる。

これらの置換基としては、例えば

a) ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基、

b) ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基若しくはフタリイミド基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；水酸基；メルカプト基；低級アルキルチオ基

c) ハロゲン原子；シアノ基、

d) カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルカノイル基；低級アルカノイルオキシ基；カルバモイル基；低

級アルキルアミノカルボニル基、

e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；低級アルカノイルアミノ基；1-ピロリジニル基；ピペリジノ基；モルホリノ基；環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、イミダゾリジニル基若しくはホモピペラジニル基、

f) シクロアルキル基、

g) 低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基若しくはカルボキシ基で置換されていてもよいフェニル基；

h) 低級アルキル基、シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよいイミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピラジニル基若しくはピリミジニル基

が好適な置換基として挙げられる。

中でも、芳香族5若しくは6員複素環基、含窒素芳香族5若しくは6員複素環基や $R^8$ のアリール基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、又は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基が好適な置換基として挙げられる。

$R^7$ のアリール基の置換基としては、アリール基がフェニル基であるときは前記好適な基の全てが挙げられ、ナフチル基その他のアリール基であるときは低級アルキル基が好ましい置換基として挙げられる。

本発明の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状の炭素鎖を意味する。



「低級アルキル基」は炭素数が1～6個の直鎖又は分岐状のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基を挙げることができる。

「低級アルケニル基」は炭素数が2～6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチルアリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチルアリル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、1, 1-ジメチルアリル基、1, 2-ジメチル-1-プロペニル基、1, 2-ジメチル-2-プロペニル基、1-エチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1-ヘキセ

ニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1, 1-ジメチル-1-ブテニル基、1, 1-ジメチル-2-ブテニル基、1, 1-ジメチル-3-ブテニル基、3, 3-ジメチル-1-ブテニル基、1-メチル-1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-4-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基等を挙げることができる。

「低級アルキニル基」は、炭素数が2～6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であって、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、1, 1-ジメチル-2-プロピニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等を例示することができる。

「シクロアルキル基」は、好ましくは炭素数3～8個のシクロアルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等である。

「低級アルコキシ基」は、アルキル部分に前記低級アルキル基を有する低級アルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキ

シ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等である。

「低級アルキルチオ基」は、アルキル部分に前記低級アルキル基を有する低級アルキルチオ基であり、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基などである。

「低級アルカノイル基」は飽和脂肪族カルボン酸から誘導された炭素数1〜6個の低級アシル基であり、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基又はヘキサノイル基等が好適である。

「低級アルカノイルオキシ基」は前記の低級アルカノイル基をアルカノイル部分として含む基であり、例えば、アセトキシ基やプロピオニルオキシ基が挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

「低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の他、前記低級アルキル基でモノ又はジ置換されたアミノ基を意味し、具体的には例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチル（アミル）アミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基などのモノ低級アルキルアミノ基やジメチルアミノ基、ジエ

チルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基などの対称型若しくは非対称型のジ低級アルキルアミノ基が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」は、アルキル部分に前記低級アルキル基を有する低級アルコキシカルボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1～6個の直鎖又は分岐状のアルコールと、カルボニル基とでエステル形成された基を挙げることができる。

同様に、「低級アルキルアミノカルボニル基」も、例えばアルキルアミノ部分に前記の低級アルキル基で置換されたアミノ基を有する低級アルキルアミノカルボニル基である。

「低級アルキレン基」は、炭素数1～6個の直鎖または分岐状の2価の炭素鎖であり、具体的には例えば、メチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、ペンタメチレン基、1, 2-ジエチルエチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。

「低級アルケニレン基」は、炭素数2～6個の直鎖または分岐状の2価の炭素鎖であり、具体的には例えば、ビニレン基、プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-メチルビニレン基、2-メチルビニレン基、ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基、

1-メチルプロペニレン基、1-メチル-2-プロペニレン基、2-ペンテニレン基、1-メチル-1-ブテニレン基、2-ヘキセニレン等が挙げられる。

「アミノ基の保護基」としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、フェニルアゾ基若しくはp-フェニルアゾ基で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、tert-アミルオキシカルボニル基などのウレタン型の保護基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基などのアシル型の保護基、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基などのアラルキル型保護基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基などのアルカンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基（特にp-トルエンスルホニル基）などの芳香族スルホニル基などの有機スルホニル型の保護基、トリメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基などのシリル型の保護基などが挙げられる。

本願化合物の塩としては、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩、あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり、製薬学的に許容する塩が好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸、又は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機

塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることができる。更に、4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラートまたはベンジルハライド等であり、好ましくはメチルヨージドまたはベンジルクロリド等である。

本発明化合物において3級アミンを有する化合物は当該アミンがオキシド化されていてもよく、それらのオキシド化誘導体をすべて包含するものである。

また、一般式(I)の化合物は、不斉炭素原子に基づく光学異性体、二重結合やシクロヘキサン環に基づく幾何異性体、架橋環に基づくエンドーエキソ異性の立体異性体が存在することがある。本発明はこれら幾何異性体、光学異性体など各種異性体の混合物及び分離されたものを包含する。また、本発明には一般式(I)の化合物の水和物、各種溶媒和物、また互変異性体等が含まれる。更に、本発明化合物には、結晶多形を有する化合物もあり、それらの結晶形をすべて包含するものである。

本発明化合物(I)中、特に好適な化合物としては、

式  $-A^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-A^2-$  で示される基が以下より選択される基

1) 単結合、

2)  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$  基、

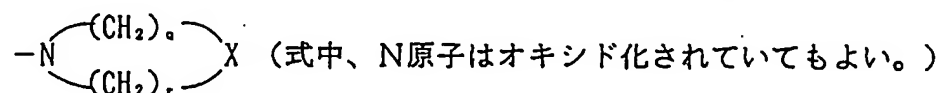
3) 低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基、又は

4)  $-A^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$  基 ( $A^1$  は低級アルキレン基もしくは低級アルケ

ニレン基)、

であり、

$R^8$  が水素原子；シアノ基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルキル基；低級アルケニル基；シクロアルキル基；水酸基；低級アルキル基；低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、又はナフチル基；ピリジル基、イミダゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基から選択される、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよい、含窒素芳香族5～6員環基；ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、イミダゾリジニル基、ホモピペラジニル基、ピラゾリジニル基、アザビスクロ〔2. 2. 2〕オクチル基、アザビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル基、アザビスクロ〔3. 2. 1〕オクチル基から選択される、架橋を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和5～8員環基；または、式



で示される基（ここに、 $q$ 及び $r$ ：1, 2又は3,  $q+r=3\sim5$ ,  $X$ ：O, 又は $S(O)_w$ ,  $w$ ：0, 1又は2）で、かつ

$R^7$  が

- a) ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基、
- b) ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、

低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基若しくはフタルイミド基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；水酸基；メルカプト基；低級アルキルチオ基

c) ハロゲン原子；シアノ基、

d) カルボキシル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルカノイル基；低級アルカノイルオキシ基；カルバモイル基；低級アルキルアミノカルボニル基、

e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；低級アルカノイルアミノ基；1-ピロリジニル基；ピペリジノ基；モルホリノ基；環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、イミダゾリジニル基若しくはホモピペラジニル基、

f) シクロアルキル基、

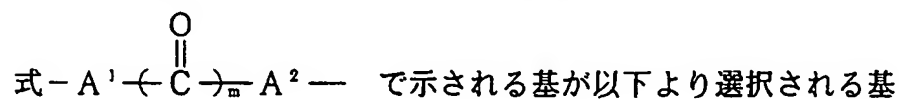
g) 低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基若しくはカルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基、

h) 低級アルキル基、シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよいイミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピラジニル基若しくはピリミジニル基

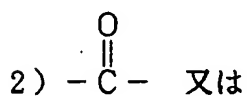
よりそれぞれ選択される1～5個の置換基を有していてもよいフェニル基；低級アルキル基で置換されていてもよいナフチル基；または、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピリジル基、イミダゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラニル基、ピリダジニル



基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基から選択される、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよい、芳香族5～6員複素環基である化合物又はその製薬学的に許容される塩であり、さらに好適な化合物としては、

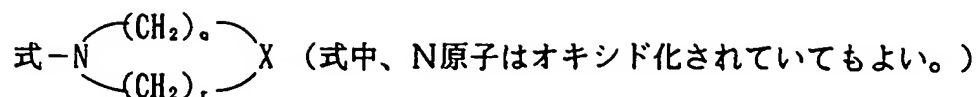


1) 単結合、



3) 低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基  
であり、

$\text{R}^8$  が水素原子；シアノ基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルキル基；低級アルケニル基；シクロアルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基；ピリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基から選択される、低級アルキル基、もしくは低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい、含窒素芳香族5～6員環基；ピロリジニル基、ピペリジル基、ホモピペラジニル基、アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル基、アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクチル基から選択される、架橋を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和5～8員環基；または、



で示される基（ここに、 $q$ 及び $r$ ：1，2又は3， $q+r=3\sim 5$ ，

$X$ ：O又はS(O) $_w$ ， $w$ ：0，1又は2）で、かつ

$R^7$  が

a) ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基、

b) 水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；低級アルキルチオ基

c) ハロゲン原子

e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；1-ピロリジニル基；ピペリジノ基；モルホリノ基；環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、若しくはホモピペラジニル基、

g) 低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、もしくは水酸基で置換されていてもよいフェニル基、

h) 低級アルキル基、シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよいイミダゾリル基、トリアゾリル基、もしくはピロリル基、

よりそれぞれ選択される1～5個の置換基を有していてもよいフェニル基；ナフチル基；チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基から選択される低級アルキル基で置換されていてもよい芳香族5～6員複素環基である化合物又はその製薬学的に許容される塩であり、さらに好適な化合物としては、

式  $-A^1-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}}-A^2-$  で示される基が、

1) 単結合のとき、

p が 0 で、かつ

$R^8$  がシアノ基、カルボキシル基、若しくは低級アルコキシカルボニル基、又は

2)  $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}}-$  若しくは 3) 低級アルキレン基若しくは低級アルケニレン基のとき、

p が 0, 1 又は 2 で、かつ

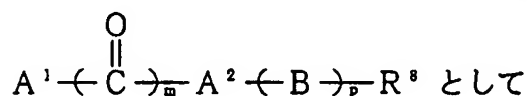
$R^8$  が水素原子；低級アルキル基；低級アルケニル基；水酸基；低級アルコキシ基；シクロアルキル基；低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基；ピリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基から選択される、低級アルキル基、もしくは低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい、含窒素芳香族 5～6 員環基；ピロリジル基、ピペリジル基、ホモピペラジニル基、アザビスクロ〔2, 2, 2〕オクチル基、アザビスクロ〔3, 2, 1〕オクチル基から選択される、架橋を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和 5～8 員環基；または、式  $-N\begin{pmatrix} (CH_2)_q \\ (CH_2)_r \end{pmatrix}X$  (式中、N 原子はオキシド化されていてもよい。) で示される基 (ここに、q 及び r : 1, 2 又は 3, q + r = 3～5, X : O 又は S(O)<sub>w</sub>, w : 0, 1 又は 2)。但

し、 $p = 0$  のとき、 $R^8$  は  $-N \begin{matrix} (CH_2)_q \\ (CH_2)_r \end{matrix} X$  を示す。

である化合物又はその製薬学的に許容される塩であり、

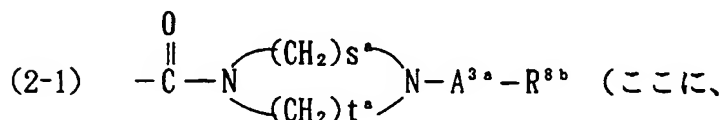
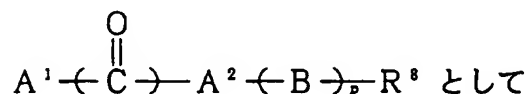
さらに、好ましくは、

1) 式  $-A^1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-A^2-$  で示される基が単結合のとき、



(1)  $-R^{8a}$  (ここに、 $R^{8a}$  はシアノ基、カルボキシル基、又は低級アルコキシカルボニル基)

2) 式  $-A^1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-A^3-$  で示される基が  $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$  のとき、

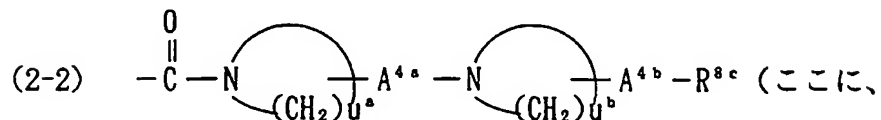


$s^a$  及び  $t^a$  : 1, 2 又は 3,

$s^a + t^a = 3 \sim 5$ ,

$A^{3a}$  : 単結合又は低級アルキレン基,

$R^{8b}$  : 水素原子、低級アルキル基又はフェニル基)



$u^a$  及び  $u^b$  : 4, 5 又は 6,

$A^{4a}$  及び  $A^{4b}$  : いずれも単結合,

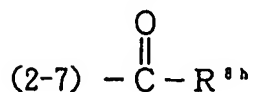


$A^{5c}$  : 低級アルキレン基,

$A^{5d}$  : 単結合,

$R^{5c}$  及び  $R^{5d}$  : 同一又は異って、水素原子又は低級アルキル基,

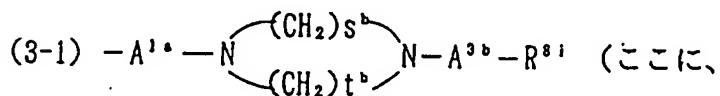
$R^{5e}$  : 水素原子又は低級アルキル基)



$R^{5b}$  : 式  $-\text{N} \begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_q \\ \text{(CH}_2\text{)}_r \end{array} \text{X}$  で示される基 (ここに、 $q$  及び  $r$  :

1, 2 又は 3,  $q + r = 3 \sim 5$ ,  $X$  : O 又は S (O)<sub>w</sub>,  $w$  : 0, 1, 又は 2)

3) 式  $-\text{A}^1-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}-\text{A}^2$  で示される基が低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基のとき、



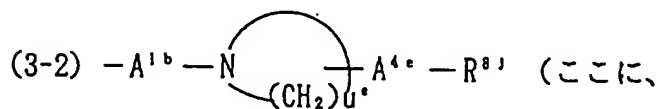
$A^{1a}$  : 低級アルキレン基,

$s^b$  及び  $t^b$  : 1, 2 又は 3,

$s^b + t^b = 3 \sim 5$ ,

$A^{2b}$  : 単結合,

$R^{3j}$  : 水素原子又は低級アルキル基)



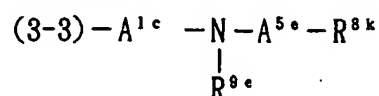
$A^{1b}$  : 低級アルキレン基、

$u^{\circ}$  : 4, 5 又は 6,

$A^{4^{\circ}}$  : 単結合,

$R^{8j}$  : 水素原子)

または、



(ここに、

$A^{1^{\circ}}$  : 低級アルキレン基、

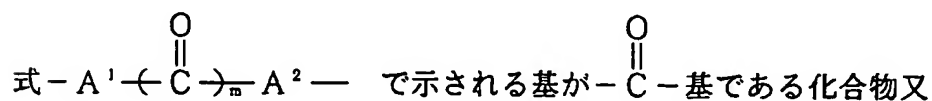
$R^{8k}$  及び  $R^{9^{\circ}}$  : 水素原子又は低級アルキル基、

$A^{5^{\circ}}$  : 単結合)

である化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

さらに、特に好適な化合物としては、

$R^7$  がハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、カルバモイル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ピペリジノ基、低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、または低級アルキル基で置換されていてもよいイミダゾリル基、トリアゾリル基もしくはピロリル基より選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；ナフチル基；または低級アルキル基で置換されていてもよいチエニル基、フリル基もしくはピロリル基である化合物又はその製薬学的に許容される塩であり、特に



はその製薬学的に許容される塩であり、とりわけ、Z 体である化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

特に、優れた化合物としては以下のものが挙げられる。

(1) 4' - { [ 4, 4-ジフルオロ-5-(4-メチルピペラジニル)カルボニルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル } - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体）。

(2) 4' - { ( 4, 4-ジフルオロ-5-ピペラジニルカルボニルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル } - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体）。

(3) 4' - { [ 4, 4-ジフルオロ-5- { ( 4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル } - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体）。

(4) 4' - { [ 4, 4-ジフルオロ-5- { ( 4-メチル-1, 4-ジアゼピン-1-イル)カルボニルメチレン } - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル } - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体）。

(5) 4' - { [ 5- { ( 1, 4-ジアゼピン-1-イル)カルボニルメチレン } - 4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル } - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体）。

(6) 4' - { [ 4, 4-ジフルオロ-5- { [N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジル)カルバモイル]メチレン } - 2,



3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体）。

(7) 4' - [ [4, 4-ジフルオロ-5 - [ [N- (3-キヌクリジニル) カルバモイル] メチレン] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体。その光学対掌体）。

(8) N- [4' - [ [4, 4-ジフルオロ-5 - [ [ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル]フェニル-3-メチルチオフエン-2-カルボキサミド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体）。

(9) 4' - [ [4, 4-ジフルオロ-5 - (N-イソプロピルカルバモイルメチレン) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体）。

(10) 4' - [ [4, 4-ジフルオロ-5 - [N- (2-メトキシエチル) カルバモイルメチレン] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体）。

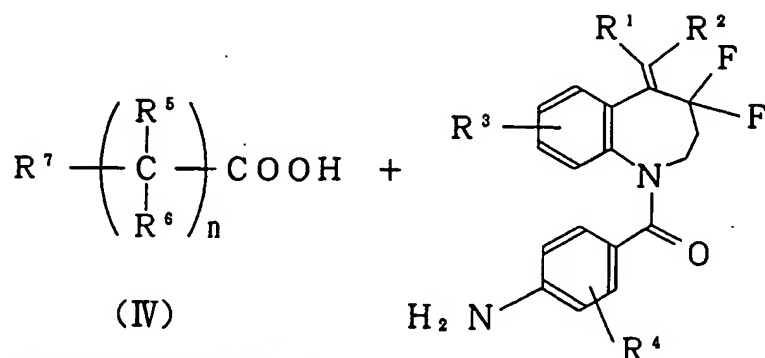
(11) 4' - [ [4, 4-ジフルオロ-5 - (N-イソプロピルカルバモイルメチレン) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-エトキシベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩（特にそのZ体）。

(製造法)

本発明化合物及びその塩は、その基本骨格又は置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。その際、中間体化合物又は本発明化合物のカルボニル基を適当な保護基、すなわち容易にカルボニル基に転化可能な官能基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができる。そのほか、容易にカルボニル基に転化可能な官能基としては、例えばヒドロキシメチレン基 ( $-\text{CH}(\text{OH})-$ ) を挙げることができ、このような官能基もカルボニル基の保護基として使用することができる。

以下に本発明化合物の代表的な製造法を例示する。

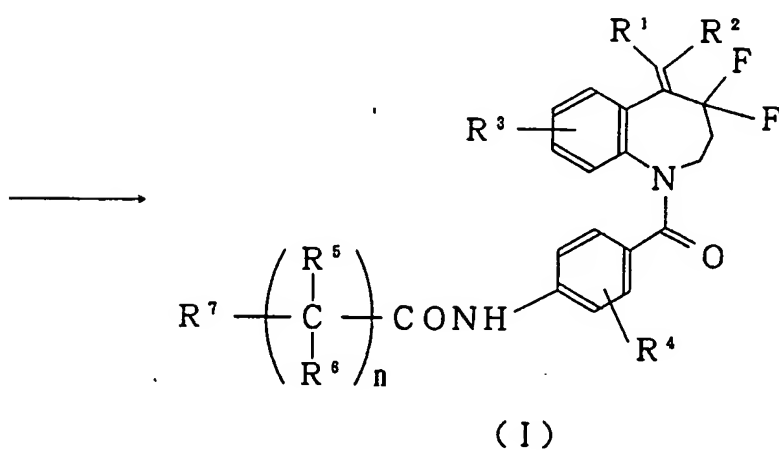
# 第1製法



又はその反応性誘導体

(III-a)

又はその塩



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $n$  は前記の意味を有する。)

本製造法は、一般式 (IV) で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式 (III-a) で示される置換アニリン又はその塩とをアミド化し、保護基を有するときは保護基を除去することにより、

本発明化合物（I）を製造する方法である。

化合物（IV）の反応性誘導体としては、カルボン酸のメチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；2, 4-ジニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物；が挙げられる。

また、カルボン酸を遊離酸で反応させるとき、又は活性エステルを単離せずに反応させるときなど、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用するのが好適である。

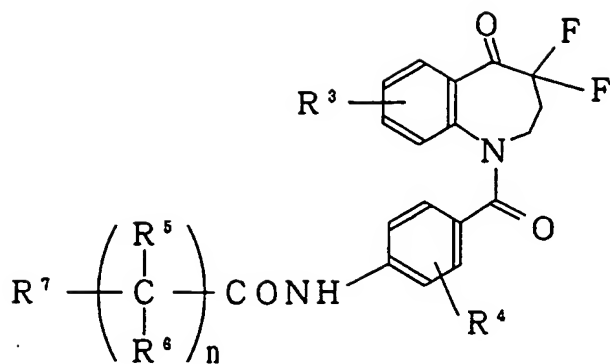
特に、本発明においては酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としうるので有利である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、N, N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホ

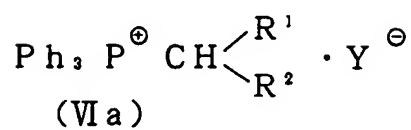
キシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

尚、反応に際して、置換アニリン（Ⅲ-a）を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

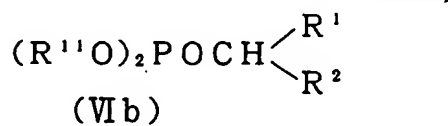
## 第2製法



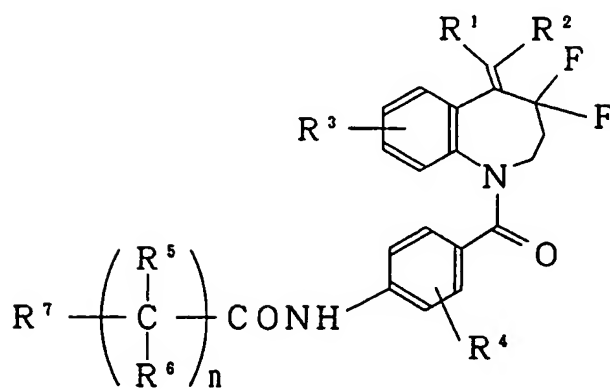
(V)



(VIa)



(VIb)



(I)

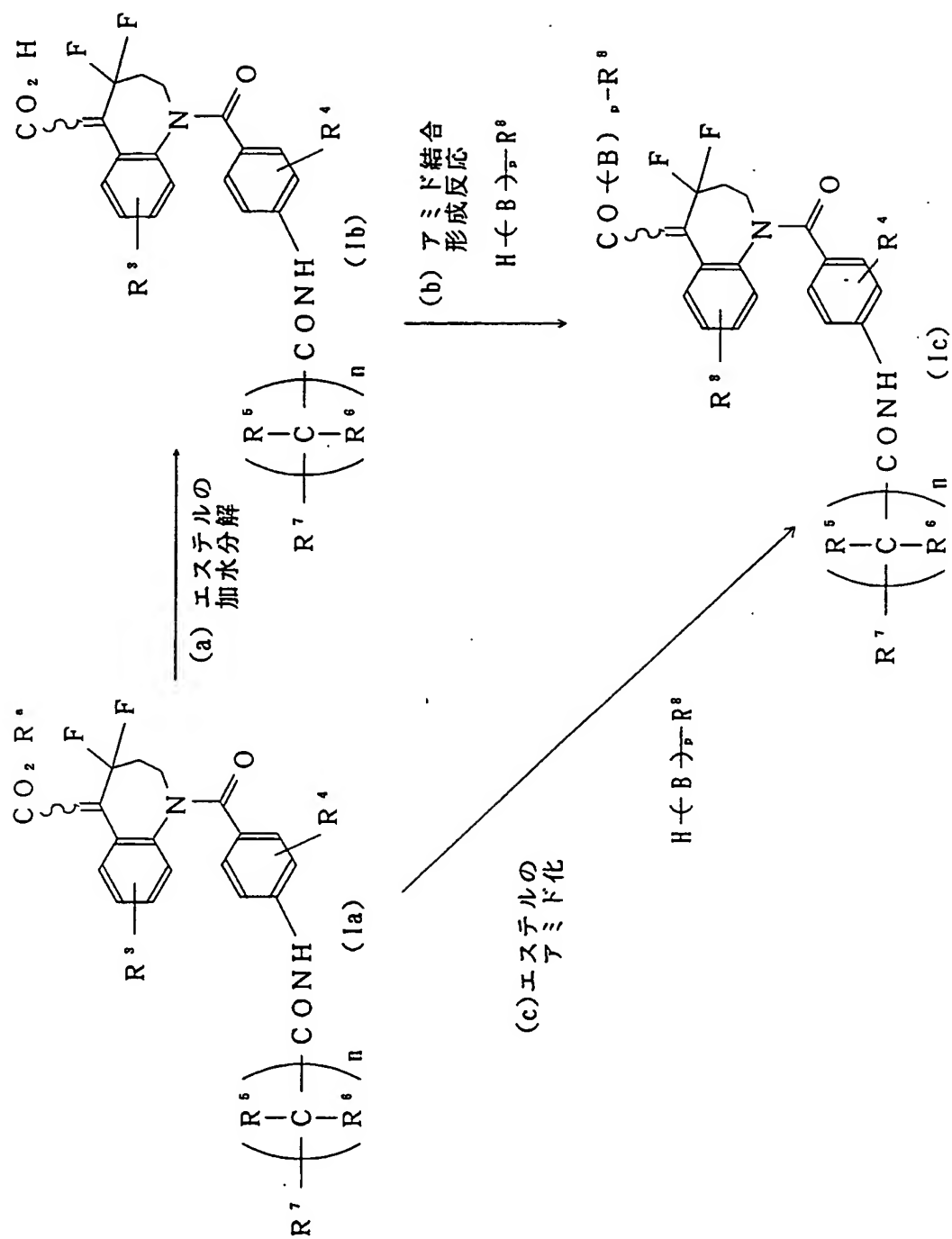
(式中、Phはフェニル基を、Yはハロゲン原子を、R<sup>11</sup>は低級アルキル基を意味する。R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>5</sup>，R<sup>6</sup>，R<sup>7</sup>及びnは前記の意味を有する。)

即ち、本発明化合物(I)は、一般式(V)で示される化合物に一般式(VI a)で示されるホスホニウム塩、又は、一般式(VI b)で示されるホスホナートを反応させることにより得ることができる。

ホスホニウム塩(VI a)との反応は、通常 Wittig 反応によるオレフィンの合成として用いられる条件であれば、特に制限はなく、反応溶媒としては、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等であり、反応温度は、-78℃乃至加温下である。また、反応系に塩基を添加するのが好ましく、この場合の塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等のアルコラート、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、n-ブチルリチウム等の有機金属等である。なお、Yの意味するハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子等を意味する。

また、ホスホナート(VI b)との反応も、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒中、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基を添加して行われる。

### 第3製法





(式中、 $R^*$  は低級アルキル基を意味する。 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $n$ ,  $B$ ,  $R^8$  及び  $p$  は前記の意味を有する。)

第3製法は、本発明化合物を他の本発明化合物に変換するものである。反応aでは、 $R^1$  又は  $R^2$  がエステルである本発明化合物 (I a) を加水分解して、 $R^1$  又は  $R^2$  がカルボン酸である本発明化合物 (I b) に変換する。反応bでは、この本発明化合物 (I b) にアミンを反応させてアミド結合を形成し、 $R^1$  又は  $R^2$  がアミドである本発明化合物 (I c) に変換する。反応cでは、本発明化合物 (I a) にアミン  $H-(B)-R^8$  を反応させ、 $R^1$  又は  $R^2$  がアミドである本発明化合物 (I c) に変換する。

反応b及び反応cの反応条件は、第1製法のアミド化反応と同様である。反応aでは、第1製法で示した溶媒やメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒等と水との混合溶媒で、酸又は塩基の適当な触媒の存在下、冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に加水分解を行う。

なお、これらの方法の原料化合物である化合物 (III-a) 及び (V) は下記反応式で示される方法により容易に入手することができる。



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{10}$ 及び $n$ は前記の意味を有し、 $R^{12}$ は低級アルキル基又は低級アルカノイル基を意味する。)

すなわち、ベンズアゼピン-5-オン誘導体(VII)を原料とするときは、これをN-フルオロベンゼンイミド、N-フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホネートなどのフッ素化剤で段階的にフルオロ化する((VII)→(VIII)→(II))か、または塩基又は酸性条件下エノールエーテル化して化合物(IX)とし同様のフッ素化剤で一挙にジフルオロ化する((VII)→(IX)→(II))ことにより化合物(II)を製する。また、テトラヒドロキノリン-4-オン誘導体(X)を原料とするときは、Chem. Pharm. Bull., 27(12), 3123(1979)に記載された方法に準じ、これを前記と同様にエノールエーテル化し、クロロジフルオロ酢酸ナトリウムより発生されるジフルオロカルベン等で3員環を形成し、次いで水酸化リチウムの如き塩基又は酸性条件下で環拡大する((X)→(XI)→(XII)→(II))ことにより化合物(II)を製する。

次いで、得られた化合物(II)の $R^{10}$ の置換基を水素原子に変換し、置換カルボニルアミノ安息香酸(XIII)又はその反応性誘導体を第1製法と同様にアミド化すれば化合物(V)が得られ、一方化合物(II)から保護基を除去した後、第1製法と同様にしてp-ニトロ安息香酸又はその反応性誘導体を反応させて、4,4-ジフルオロ-1-(p-ニトロベンゾイル)ベンズジアゼピノン誘導体(XV)となし、これを還元してp-アミノベンゾイルベンズアゼピン誘導体(XVI)となし、次いでこれに化合物(VIa)又は(VIb)を第2製法と同様に反応させて化合物(III-a)とすることが

できる。化合物(Ⅲ-a)のp-アミノベンゾイルベンズアゼピン誘導体に保護基を導入すればその他の中間体化合物(Ⅲ)が製造できる。

又、(XVI)に(Ⅳ)又はその反応性誘導体と第1製法と同様にアミド化すれば(V)が得られる。

これらの反応はいずれも常法を適用して製造可能である。

(その他の製造法)

本発明化合物(I)は上記製法その他、種々の置換基の変換により製造することもできる。

例えば  $-A^1-(CO)-A^2-(B)-R^8$  がアミド系以外でかつ  $-(B)-R^8$  がアミン系の置換基である化合物は、対応するハライド又はスルホネート化合物を対応するアミンで反応させる常法のN-アルキル化反応により、対応するアミドをアミド還元剤で還元することにより、あるいは化合物(V)にビニルハライドより調製されるグリニャール試薬等を反応させて得られる5-エチリデン-5-ヒドロキシベンズアゼピン誘導体に触媒の存在下対応するアミンで処理する常法を適用して製造することができる。なお、ハライドやスルホネートは、第2製法によって製造されるヒドロキシ化合物(第3製法によって製造されるエステルやカルボン酸あるいはアルデヒド化合物を還元することによって製造することもできる)をハロゲンあるいはスルホン酸類で常法により処理することにより製造できる。これらの製法は特に  $A^1$  若しくは  $A^2$  が低級アルキレン基、低級アルケニレン基である化合物(例えばアリルアミン類)の製法として有用である。

また、N-オキシド化合物は、対応する三級アミノ化合物を有機過酸や過酸化水素で処理する等の常法の酸化を適用することにより

製造できる。

また、芳香族アミノ化合物は対応するニトロ化合物を常法によって還元することにより製造できる。また、低級アルキル基で置換された化合物は、上記のN-アルキル化の常法を適用して製造可能であり、さらに飽和環を有する化合物は対応するジハライドを用いて上記のN-アルキル化を適用して製造することもできる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、エタノール和物などの各種の溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離・精製は、抽出・分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行なわれる。

各種の異性体は、異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。

また、光学異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性な酸又は塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分画する方法等）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物及びその塩はアルギニンバソプレシンV<sub>1</sub>及び／又はV<sub>2</sub>受容体に対して優れた拮抗作用を有する。すなわち、本発明化合物は、V<sub>1</sub>受容体およびV<sub>2</sub>受容体の双方に強力な拮抗作用を有する化合物、V<sub>1</sub>受容体に選択的に優れた拮抗作用を有する化合物、及びV<sub>2</sub>受容体に選択的に優れた拮抗作用を有する化合物を

包含するものである。

特に好ましくは、 $V_1$  受容体及び $V_2$  受容体の双方に強力な拮抗作用を有する化合物である。

本発明化合物は経口吸収性に優れ、しかも生体内で容易に代謝を受けにくく持続性が良好である。

従って、本発明化合物は、これらの作用に基づくプロフィールの水利尿作用、尿素排泄促進作用、第Ⅷ因子分泌抑制作用、血管拡張作用、心機能亢進作用、メサンギウム細胞収縮抑制作用、メサンギウム細胞増殖抑制作用、肝糖新生抑制作用、血小板凝集抑制作用、アルドステロン分泌抑制作用、エンドセリン産生抑制作用、中枢性血圧調節作用、レニン分泌調節作用、記憶調節作用、体温調節作用、プロスタグランジン産生調節作用等を有し、特徴的な水利尿剤、尿素排泄促進剤、血管拡張剤、降圧剤、抗心不全剤、抗腎不全剤、血液凝固抑制剤として有用であり、心不全、低ナトリウム血症、バソプレシン分泌異常症候群（S I A D H）、高血圧、腎疾患（ネフローゼ、腎炎、糖尿病性腎症、慢性若しくは急性腎不全）、浮腫、脳浮腫、腹水、肝硬変、低カリウム血症、水代謝障害、糖尿病、各種虚血性疾患、脳血管障害、循環不全、胃潰瘍、悪心、嘔吐、失神、腎機能障害等の予防及び／又は治療、及び、脳梗塞、脳出血の後遺症の軽減に有効である。

また、本発明化合物（Ⅱ）、（Ⅲ）又はそれらの塩は、本発明化合物（Ⅰ）又はその製薬学的に許容される塩の有利な製造中間体として有用である。化合物（Ⅱ）、（Ⅲ）又はそれらの塩から化合物（Ⅰ）又はその製薬学的に許容される塩の製造する反応経路は前記の通りである。

本発明化合物の有用性は以下の試験方法により確認された。

(1)  $V_1$  レセプターバインディングアッセイ ( $V_1$  receptor binding assay)

ナカムラらの方法 (ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、258、9283 (1983)) に準じて調製したラット肝臓膜標本を用いて、 $[^3\text{H}]$ -Arg-バソプレシン (vasopressin) (2 nM, specific activity=75.8 Ci/mmol) と膜標本 70  $\mu\text{g}$  及び試験薬 ( $10^{-8}$  ~  $10^{-4}$  M) を、5 mM 塩化マグネシウム、1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 及び 0.1% ウシ血清アルブミン (BSA) を含む 100 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH = 8.0) の総量 250  $\mu\text{l}$  中で 30 分間、30°C でインキュベーションした。その後、セルハースターを用いてインキュベーション液を吸引し、ガラスフィルター (GF/B) を通すことによって、遊離リガンドと余分の緩衝液を取り除いてガラスフィルターにレセプターと結合した標識リガンドをトラップした。このガラスフィルターを取り出し、十分乾燥させた後、液体シンチレーション用カクテルと混合し、液体シンチレーションカウンターにて膜と結合した  $[^3\text{H}]$ -バソプレシン量を測定し、阻害率を次式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - \frac{C_1 - B_1}{C_0 - B_1} \times 100$$

$C_1$  : 既知量の供試薬剤と  $[^3\text{H}]$ -バソプレシンの共存下での  $[^3\text{H}]$ -バソプレシンの膜に対する結合量

$C_0$  : 供試薬剤を除いた時の  $[^3\text{H}]$ -バソプレシンの膜に対する結合量

$B_1$  : 過剰のバソプレシン ( $10^{-6}$  M) 存在下での  $[^3\text{H}]$ -バソプレシンの膜に対する結合量

上記で算出された阻害率が50%となる供試薬剤の濃度から $IC_{50}$ 値を求め、これから非放射性リガンドの結合の親和性、すなわち解離定数( $K_i$ )を次式より算出した。

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L] / KD}$$

[L] ; 放射性リガンドの濃度

KD ; スキャッチャード・プロットより求めた解離定数

上記で算出された $K_i$ の負対数をとって $pK_i$ 値とした。得られた結果を表1に示す。

(2)  $V_2$  レセプターバインディングアッセイ( $V_2$  receptor binding assay)

キャンベルらの方法(J. Biol. Chem., 247, 6167 (1972))に準じて調製したウサギ腎臓髄質膜標本を用いて、( $^3H$ ) - Arg-バソプレシン(2 nM, specific activity=75.8Ci/mmol)と膜標本100  $\mu$ g及び試験薬( $10^{-8}$ ~ $10^{-4}$  M)を、前記した $V_1$  レセプターバインディングアッセイと同様の方法でアッセイを行ない、同様に $pK_i$ 値を求めた。得られた結果を表1に示す。

本発明化合物は優れたアルギニンバソプレシン拮抗活性を有する。例えば実施例11, 12, 13, 15, 24, 28及び85の化合物は、 $V_1$ ,  $V_2$  受容体の双方に対して共に優れた拮抗活性を有し、現在アルギニンバソプレシン拮抗薬として開発が進められている $V_2$  受容体拮抗化合物OPC-31260及び $V_1$  受容体拮抗化合物OPC-21268などの対照化合物と比較しても顕著に強力であることが確認された。また、実施例42, 103, 104, 105及び113の化合物は $V_1$  受容体に対する拮抗活性がOPC-2

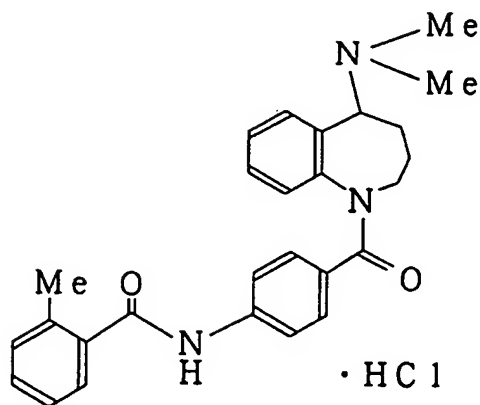


1 2 6 8 に比べ顕著に強力であり、かつ V<sub>1</sub> 選択性に優れていることが確認された (表 1 参照)。

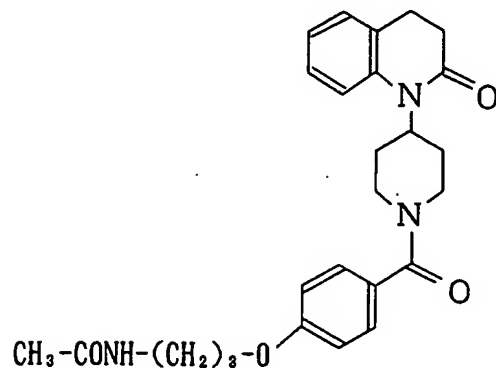
表1 アルギニンバソプレシンV<sub>1</sub> およびV<sub>2</sub> 受容体拮抗作用

| 実施例番号       | アルギニンバソプレシンV <sub>1</sub> 受容体結合活性 (pki) | アルギニンバソプレシンV <sub>2</sub> 受容体結合活性 (pki) |
|-------------|---|---|
| 1 1         | 8.8 9                                   | 9.0 6                                   |
| 1 2         | 9.6 6                                   | 9.7 1                                   |
| 1 3         | 1 0.1 0                                 | 9.5 8                                   |
| 1 4         | 8.9 1                                   | 9.3 9                                   |
| 1 5         | 9.7 9                                   | 9.1 3                                   |
| 1 9         | 8.5 8                                   | 8.8 4                                   |
| 2 2 (a)     | 8.0 2                                   | 8.3 6                                   |
| 2 4         | 1 0.5 0                                 | 9.2 6                                   |
| 2 8         | 1 0.0 8                                 | 9.3 7                                   |
| 4 2         | 8.9 4                                   | 6.3 3                                   |
| 8 0         | 9.4 4                                   | 8.5 0                                   |
| 8 1         | 9.1 4                                   | 8.6 4                                   |
| 8 2         | 8.5 8                                   | 8.1 3                                   |
| 8 3         | 9.9 9                                   | 8.4 7                                   |
| 8 4         | 9.9 9                                   | —                                       |
| 8 5         | 1 0.0 2                                 | 9.9 7                                   |
| 9 6         | 8.7 0                                   | 8.1 3                                   |
| 1 0 3       | 8.7 0                                   | 6.3 5                                   |
| 1 0 4       | 9.0 1                                   | 6.6 8                                   |
| 1 0 5       | 9.4 7                                   | 6.8 1                                   |
| 1 0 6       | 8.9 5                                   | 8.2 4                                   |
| 1 0 9       | 8.4 0                                   | 8.0 6                                   |
| 1 1 0       | 9.4 0                                   | 7.7 5                                   |
| 1 1 1       | 9.2 5                                   | 7.7 9                                   |
| 1 1 3       | 9.5 8                                   | 7.5 0                                   |
| 1 2 1       | 9.5 3                                   | 8.5 9                                   |
| 1 2 2       | 9.4 5                                   | 8.9 4                                   |
| 1 2 3       | 9.7 0                                   | 9.1 6                                   |
| 1 2 5       | 9.5 5                                   | 8.0 8                                   |
| 1 2 6       | 9.5 4                                   | 8.2 2                                   |
| 1 2 7       | 8.7 6                                   | 8.1 9                                   |
| 1 2 9       | 9.3 2                                   | 8.2 4                                   |
| 1 3 1       | 9.1 5                                   | 7.9 9                                   |
| 1 3 3       | 9.4 4                                   | 8.2 4                                   |
| 1 3 4       | 9.5 0                                   | 8.9 4                                   |
| 1 3 5       | 9.7 1                                   | 8.1 1                                   |
| 対照化合物 (1)*  | 6.7 1                                   | 8.0 1                                   |
| 対照化合物 (2)** | 7.8 5                                   | 4.2 9                                   |

\* OPC-31260(W09105549 , 実施例 4 0 8 の化合物、ただし塩酸塩)



\*\* OPC-21268(EP0382185 , 実施例 1 4 1 の化合物)



無麻酔ラットにおける水利尿作用（経口投与）

Wistar系雄性ラット（体重270～300g）を16～20時間絶水絶食した後、被験化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、3mg/kgの用量で経口投与した。代謝ケージで被験化合物投与直後から4時間後まで採尿し、尿量を測定した。

実施例11, 13, 15, 24, 及び84の化合物投与群では、

投与直後から2時間後までの尿量は溶媒投与群の尿量に比して、55～85倍に増加し、投与2時間後から4時間後までの尿量も溶媒投与群の尿量に比して5～19倍に増加しており、水利尿作用は持続的であった。一方、OPC-31260投与群では、投与直後から2時間後までの尿量は溶媒投与群の尿量に比して、11倍に増加したが、投与2時間後から4時間後までの尿量は溶媒投与群の尿量とほぼ同じであり水利尿作用は消失した。

以上の結果より、無麻酔ラットへの経口投与による本発明化合物の水利尿作用はOPC-31260に比して強力かつ持続的であることが示された。

無麻酔ラットにおけるV<sub>1</sub>拮抗作用（経口投与）

実験開始2～3日前に予め左頸動脈に血圧測定用カニューレを、左頸静脈にアルギニンバソプレシン（AVP）投与用カニューレを挿入しておいたWistar系雄性ラット（体重300～320g）を用いてV<sub>1</sub>拮抗作用を検討した。血圧は動脈カニューレより圧力トランスデューサーを介して無麻酔下で測定した。被験化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、1あるいは10mg/kgの用量で経口投与した。

被験化合物投与前のAVP 30mU/kg静脈内投与による拡張期血圧の上昇を100%とし、被験化合物投与3.0分後から8時間後まで、定期的にAVP 30mU/kg静脈内投与による昇圧を測定し、被験化合物による昇圧の抑制率を求め被験化合物のV<sub>1</sub>拮抗作用とした。

実施例11, 13, 及び24化合物1mg/kg投与により、投与30分後から6時間後までのAVPによる昇圧は50%以下に抑制されており、V<sub>1</sub>拮抗作用は持続的であった。一方、本発明化合

物の投与量の10倍量である10mg/kgのOPC-21268経口投与では、投与30分後から1時間後までのAVPによる昇圧は50%以下に抑制されていたが、4時間後にはAVPによる昇圧は100%回復しており、V<sub>1</sub>拮抗作用は消失した。

以上の結果より、無麻酔ラットへの経口投与による本発明化合物のV<sub>1</sub>拮抗作用はOPC-21268に比して強力かつ持続的であることが示された。

一般式(I)で示される化合物やその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り経口で0.1～500mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少い量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のよ

うな可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

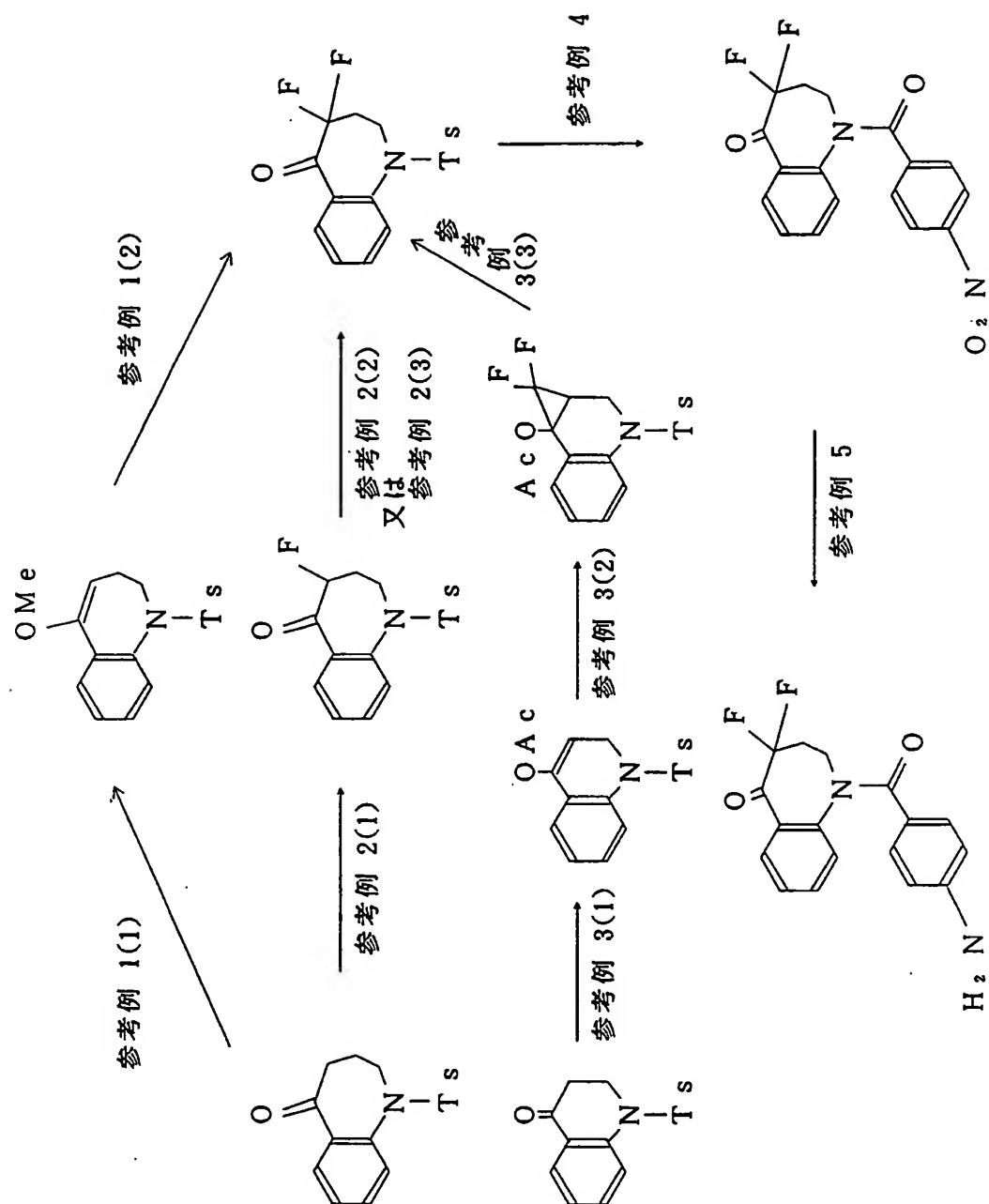
非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以上、本発明化合物及びその製造法について説明したが、以下、実施例に基づき更に詳細に説明する。ただし、本発明はこれらの実

施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される本発明中間体その他の原料化合物の製造法を参考例として説明する。

なお、例中 I R は赤外線吸収スペクトルを、 $^1\text{H}$ -NMR は核磁気共鳴スペクトルを、MS は質量分析値を、それぞれ示す。





〔式中Tsはp-トルエンスルホニル基（トシル基）を、Meはメチル基を、Acはアセチル基を意味する〕

（参考例1）

（フッ素化A-1法）

（1）60%水素化ナトリウム165mgをジメチルホルムアミド10mlに懸濁し、氷冷下で1-トシル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン1.0gを加え、氷冷下一時間攪拌した。ジメチル硫酸0.90mlを滴下しさらに30分攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え溶媒を留去後、残留物をクロロホルム及び水を用いて分液操作を行ない、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル（4:1, v/v）溶出部より5-メチル-1-トシル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン621mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準): 2.09 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.21 (3H, s), 4.02 (2H, m), 4.60 (1H, t), 7.20-7.60 (計8H)

MS  $m/z$  (EI): 329 ( $\text{M}^+$ )

（2）5-メチル-1-トシル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン213mg及び、N-フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホネート480mgをジクロロエタン6mlに懸濁し、1夜加熱還流した。水を加え有機層を分離後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物を、カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル（4:1, v/v）溶出部より

4, 4-ジフルオロ-1-トシル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン 6.21 mg を得た。

(参考例 2) (フッ素化 A-2 法)

(1) ジイソプロピルアミン 3.55 ml をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、アルゴン気流下-78℃攪拌下にn-ブチルリチウム 14.9 ml を滴下した。氷冷下にて30分間攪拌後、-78℃に冷却し、1-トシル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン 6.39 g のテトラヒドロフラン溶液 60 ml を滴下し30分攪拌した。次いでN-フルオロベンゼンスルホンイミド 8.94 g のテトラヒドロフラン溶液 90 ml を滴下後、0℃まで徐々に昇温しながら1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、減圧にて濃縮した。酢酸エチルを加え水層を分離後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より4-フルオロ-1-トシル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン 5.31 g を得た。

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SF)

|     | C%    | H%   | N%   | S%    | F%   |
|-----|-------|------|------|-------|------|
| 計算値 | 61.25 | 4.84 | 4.20 | 9.62  | 5.70 |
| 実験値 | 61.07 | 4.80 | 4.16 | 10.01 | 5.87 |

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1706

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :  
 2.13 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.69 (1H, m),  
 3.64 (1H, m), 4.30 (1H, m), 5.06 (1H, ddd),

7.30 (2H, d), 7.36 (1H, m), 7.53 (1H, m),  
7.56 (1H, m), 7.73 (2H, d), 7.82 (1H, m)

MS (EI) : 333 (M<sup>+</sup>)

(2) ジイソプロピルアミン2.62g及びカリウムt-ブトキシド2.91gのテトラヒドロフラン溶液300mlに、-78℃でn-ブチルリチウムのn-ヘキサン1.6規定溶液16.2mlを加え、-78℃で30分攪拌した。反応液に4-フルオロ-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン7.2gのテトラヒドロフラン溶液70mlを加え、-78℃で1時間攪拌した。反応液にN-フルオロベンゼンスルホンイミド10.22gのテトラヒドロフラン溶液70mlを加え、-78℃で2時間、さらに室温で1時間攪拌した。反応液に0.1規定塩酸水溶液500mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%チオ硫酸ナトリウム、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒(4:1, v/v)溶出部より、4,4-ジフルオロ-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン2.31gを得た。

(フッ素化A-2別法)

(3) 4-フルオロ-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン1.80gとトリエチルアミン4.52mlの塩化メチレン溶液に、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート5.22mlを氷冷下滴下し、室温で1時間攪拌した。反応溶液をエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、氷冷した1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、

飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧にて溶媒を留去し、シリルエノールエーテル誘導体を得た。上記シリルエノールエーテル及びN-フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホネート2.67gをジクロロエタン20mlに溶解し、2時間加熱還流した。反応溶液にクロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒(3:7, v/v)溶出部より、1.78gの4,4-ジフルオロ-1-トシル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オンを得た。

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1724

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.41 (2H, m), 2.43 (3H, s), 4.09 (2H, m),  
7.25 (2H, d), 7.40 (1H, m), 7.48 (2H, d),  
7.55 (3H, m)

MS (EI) : 351 ( $\text{M}^+$ )

(参考例3)

(フッ素化B法)

(1) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-オン2.00g及びトシル酸114mgを酢酸イソプロペニルエーテル30mlに溶解し、酢酸を留去しながら2日間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥を施した。溶媒を留去して得られる残留物を、クロロホルム-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化を行ない4-アセトキシ-1-トシル-1, 2-ジヒドロキノリン518mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.16 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.60 (2H, d),  
5.43 (1H, t), 7.05 (1H, d), 7.11 (2H, d),  
7.19 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.39 (2H, d),  
7.74 (1H, d)

MS  $m/z$  (EI) : 343 ( $\text{M}^+$ )

(2) 4-アセトキシ-1-トシル-1, 2-ジヒドロキノリン 518 mg をジグライム 5 ml に溶解し、加熱還流し、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム 2.62 g のジグライム溶液を滴下した。冷後、酢酸エチルを加え、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥を施した。溶媒を留去して得られる残留物を、カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1, v/v) 溶出部より 7b-アセトキシ-1, 1-ジフルオロ-3-トシルシクロプロパ〔c〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 225 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
1.99 (3H, s), 2.10 (1H, m), 2.41 (3H, s),  
4.04 (1H, dd), 4.25 (1H, dd), 7.21 (1H, d),  
7.28 (2H, d), 7.33 (1H, t), 7.55 (1H, d),  
7.60 (1H, d), 7.62 (2H, d)

MS  $m/z$  (EI) : 393 ( $\text{M}^+$ )

(3) 7b-アセトキシ-1, 1-ジフルオロ-3-トシルシクロプロパ〔c〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 40 mg をメタノール 2 ml、テトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、水酸化リチウム 7 mg の水溶液 1 ml を滴下し室温にて 2 日攪拌した。溶媒を留去後水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥を施した。溶媒を留去して得られる残留物を、

カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル（4：1，  
v/v）溶出部より1-トシル-4，4-ジフルオロ-2，3，4，  
5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン27mg  
を得た。

（参考例4）

4，4-ジフルオロ-1-トシル-2，3，4，5-テトラヒド  
ロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン3.00gを酢酸14ml  
に溶解し、濃硫酸7mlを加え、60℃にて10時間加熱した。反  
応液を氷冷後、水酸化カリウムを用いて塩基性にし酢酸エチルを用  
いて3回抽出後、有機層を無水炭酸カリウムで乾燥した。反応溶媒  
を留去し、4，4-ジフルオロ-2，3，4，5-テトラヒドロ-  
1H-1-ベンズアゼピン-5-オンを得た。本品は精製すること  
なく次の反応に用いた。

上記ケトン及びトリエチルアミン1.55mlの塩化メチレン溶液  
20mlに、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリド1.9gを加え、  
室温にて12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、1規  
定塩酸水溶液、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で、  
順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧にて  
溶媒を留去後、クロロホルム-エーテルを用いて再結晶を行い、  
1.65gの4，4-ジフルオロ-1-（4-ニトロベンゾイル）-  
2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-  
オンを得た。母液を減圧にて留去し、得られた残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム溶出部より更に64  
9mgの4，4-ジフルオロ-1-（4-ニトロベンゾイル）-2，  
3，4，5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン  
を得た。

融点：192-195℃

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub>)

|     | C (%) | H (%) | N (%) | F (%) |
|-----|-------|-------|-------|-------|
| 計算値 | 58.96 | 3.49  | 8.09  | 10.97 |
| 実験値 | 59.00 | 3.62  | 7.93  | 10.91 |

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1716, 1656

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :  
2.73 (2H, m), 4.35 (2H, m), 6.62 (1H, m),  
7.25 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.48 (2H, m),  
8.00 (1H, m), 8.10 (2H, m)

MS (EI) : 346 (M<sup>+</sup>)

(参考例5)

4, 4-ジフルオロ-1-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン940mgを酢酸エチル20mlに溶解し、室温にて塩化第一スズ3.07gを加え、5時間加熱還流した。氷冷後反応溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にし、有機層を分離後、水層から酢酸エチルにて抽出した。有機層を、無水炭酸カリウムで乾燥した後、減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣を、クロロホルム-ヘキサンから再結晶し、711mgの1-(4-アミノベンゾイル)-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オンを得た。

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1712, 1628

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :  
1.59 (2H, m), 2.66 (2H, m), 3.88 (1H, m),  
4.24 (1H, m), 6.45 (2H, m), 6.76 (1H, m),

7.17 (2H, d), 7.24 (2H, m), 7.95 (1H, m)

MS (EI) : 316 (M<sup>+</sup>)

(参考例6)

60%水素化ナトリウム228mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、氷冷下ジメチルホスホノ酢酸メチル0.984mlを滴下し、室温にて30分攪拌した。次いで-78℃にて1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン600mgのテトラヒドロフラン溶液20mlを滴下し、10時間かけて温度を0℃まで昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒(4.5:5.5, v/v)で溶出し、始めに、170mgの(E)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチルを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :  
2.40 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.71 (3H, s),  
3.78 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.42 (2H, d),  
6.59 (1H, s), 6.73 (1H, d), 7.14 (1H, m),  
7.20 (1H, m), 7.29 (3H, m)

MS (EI) : 372 (M<sup>+</sup>)

更に溶出を続け、536mgの(Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチルを得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.50 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.78 (2H, m),  
3.82 (3H, s), 5.05 (1H, m), 6.18 (1H, s),  
6.39 (2H, d), 6.73 (1H, d), 6.97 (2H, d),  
7.12 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.37 (1H, m)  
MS (EI) : 372 ( $\text{M}^+$ )

(参考例7)

60%水素化ナトリウム734mgのテトラヒドロフラン懸濁液70mlに、氷冷下、ジエチルホスホノ酢酸エチル4.12gを加え、氷冷下30分攪拌した。反応液に1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン1.16gを加え、室温下3時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して(E)及び(Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸エチルの混合物1.41gを得た。

MS (FAB) : 387 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(参考例8)

o-フェニル安息香酸163mgを塩化メチレン5mlに溶解し、触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを滴下後、オキサリルクロリド0.165mlを滴下した。室温にて3時間攪拌後、ベンゼンを加え溶媒を留去し、o-フェニル安息香酸塩化物を得た。

1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン200mg及びピリジン5mlを塩化メチレン10mlに溶解し、氷冷

下前記 *o*-フェニル安息香酸塩化物の塩化メチレン溶液 10 ml を滴下した。室温にて 1 時間攪拌後、減圧にて溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸ナトリウム水溶液、1 規定塩酸水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧にて溶媒を留去後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒 (2 : 3, v/v) で溶出し、283 mg の 4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オンを得た。本品は酢酸エチル-ヘキサンより再結晶した。

融点 : 201-203°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準) :  
2.67 (2H, m), 3.30 (1H, m), 4.21 (1H, m),  
6.65 (2H, m), 6.88 (1H, s), 6.97 (2H, m),  
7.19 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.32-7.47 (計  
7H), 7.55 (1H, m), 7.88 (1H, m), 7.96 (1H,  
m)

MS (EI) : 496 (M<sup>+</sup>)

(参考例 9)

2-(4-メチルフェニル)安息香酸及び (Z)-1-(4-アミノベンゾイル)-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オンを用いて参考例 8 と同様の操作を行い、4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準) :

2.35 (3H, s), 2.67 (2H, m), 3.50–4.80 (計2H), 6.66 (1H, m), 6.94 (1H, s), 6.99 (2H, m), 7.18–7.32 (計8H), 7.40 (1H, d), 7.46 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.95 (1H, m)

MS (EI) : 511 ( $M^+ + 1$ )

(実施例1)

o-フェニル安息香酸396mg、オキザリルクロリド0.290ml及び(Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル620mgを用いて参考例8と同様の操作により、878mgの(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.30–2.80 (計2H), 3.21 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.03 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.66 (1H, m), 6.91 (3H, m), 7.01 (2H, m), 7.09 (1H, t), 7.24 (1H, t), 7.33–7.45 (計7H), 7.52 (1H, t), 7.56 (1H, t), 7.83 (1H, d)

MS (EI) : 552 ( $M^+$ )

(実施例2)

o-フェニル安息香酸127mg、オキザリルクロリド0.141ml及び(E)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

ン-5-イリデン] 酢酸メチル 200mg を用いて参考例 8 と同様の操作を行い、(E)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 287mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
2.20-2.70 (計 2H), 3.30 (1H, m), 3.67 (3H, s), 4.98 (1H, m), 6.55-6.74 (計 2H), 6.85-7.70 (計 15H), 7.84 (1H, m)

MS (EI) : 553 ( $\text{M}^+ + 1$ )

### (実施例 3)

2-(4-メチルフェニル)安息香酸 630mg、オキサリルクロリド 0.389ml 及び (Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 670mg を用いて参考例 8 と同様の操作を行い、556mg の (Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
2.36 (3H, s), 2.40 (1H, m), 2.62 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.67 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.94 (2H, d), 7.02 (2H, d), 7.10 (1H, t), 7.18 (2H, d), 7.22 (1H, t), 7.29 (2H, d), 7.37 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.52 (1H, m),

7.82 (1H, d)

MS (EI) : 566 ( $M^+ + 1$ )

(実施例4)

2-(3-メチルフェニル)安息香酸277mg、オキザリクロリド0.127ml及び(Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル180mgを用いて参考例8と同様の操作を行い、249mgの(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(3-メチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.29 (3H, s), 2.41 (1H, m), 2.65 (1H, m),  
3.21 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.03 (1H, m),  
6.18 (1H, s), 6.66 (1H, m), 6.85-7.60 (計15H), 7.85 (1H, d)

MS (EI) : 566 ( $M^+$ )

(実施例5)

4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン230mgを用いて参考例6と同様の操作を行い、(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル100mgを得た。

(実施例6)

2-(4-メチルフェニル)安息香酸917mgを塩化メチレン15ml及び、ジメチルホルムアミド1滴中に溶解し、氷冷下、オキザリルクロリド4.86mlを加え、室温下、3時間撹拌した。反応液に(E)及び(Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸エチルの混合物1.4gのピリジン10ml及び塩化メチレン10mlの混合溶液を滴下し、室温下13時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1規定塩酸水溶液、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒(2:1, v/v)で溶出して精製し、(Z)及び(E)-[4,4-ジフルオロ-1-[4-[2-(4'-メチル)フェニル]ベンゾイルアミノ]ベンゾイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸エチルをそれぞれ260mg、290mg得た。

化合物6(a)

(Z)体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準):  
1.34 (3H, t), 2.39 (3H, s), 2.40 (2H, m),  
3.10-3.30 (1H, m), 4.29 (2H, q), 4.90-5.10 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.80-7.60 (計14H), 7.82 (1H, d)

MS (FAB): 581 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物6(b)

(E)体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
1.23 (3H, t), 2.35 (3H, s), 2.40 (2H, m),  
3.19 (1H, m), 4.13 (2H, m), 5.02 (1H, m),  
6.59 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.80–7.60 (計14H), 7.82 (1H, d)

MS (FAB) : 581 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例7)

(Z) – [4, 4-ジフルオロ-1 – [4 – (2-フェニルベンゾイルアミノ) ベンゾイル] – 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H – 1 – ベンズアゼピン-5 – イリデン] 酢酸メチル 857mg をメタノール 10ml に溶解し、氷冷下水酸化リチウム-水和物 195mg の水溶液 2ml を滴下し、室温で7時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、1規定塩酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧にて溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、(Z) – [4, 4-ジフルオロ-1 – [4 – (2-フェニルベンゾイルアミノ) ベンゾイル] – 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H – 1 – ベンズアゼピン-5 – イリデン] 酢酸 633mg を得た。

融点 : 224 – 226°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.41 (1H, m), 2.67 (1H, m), 3.24 (1H, m),  
3.68 (1H, m), 5.00 (1H, m), 6.19 (1H, s),  
6.67 (1H, m), 6.92 (2H, m), 6.98 (3H, m),  
7.10 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.30–7.50 (計8H), 7.53 (1H, m), 7.80 (1H, m)

MS (EI) : 538 ( $\text{M}^+$ )

## (実施例 8)

(E) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 280mg を用いて実施例 7 と同様の操作を行い、(E) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 187mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準) :  
2.41 (2H, m), 3.10-3.50 (計 2H), 4.99 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.67 (1H, m), 6.89 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.24-7.48 (計 8H), 7.52 (1H, m), 7.73 (1H, m)

MS (EI) : 538 (M<sup>+</sup>)

## (実施例 9)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 527mg を用いて実施例 7 と同様の操作を行い、(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 460mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準) :  
2.35 (3H, s), 2.50-3.80 (計 4H), 5.02 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.69 (1H, m), 6.90-7.48 (計 14H), 7.52 (1H, m), 7.80 (1H, d)



MS (EI) : 552 (M<sup>+</sup>)

(実施例10)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(3-メチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル 240mgを用いて実施例7と同様の操作を行い、(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(3-メチルフェニル)フェニルベンゾイルアミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 210mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :  
2.35 (3H, s), 2.35-2.80 (計3H), 3.20 (1H, m), 5.02 (1H, m), 6.19 (1H, s), 6.69 (1H, m), 6.85-7.60 (計15H), 7.81 (1H, m)

MS (EI) : 552 (M<sup>+</sup>)

(実施例11)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 318mg及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 96mgを、塩化メチレン 10ml及びアセトニトリル 10mlの混合溶媒に溶解し、氷冷下1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 136mgの塩化メチレン溶液 10mlを滴下した。次いでN-メチルピペラジン 0.079mlを加え室温にて一夜攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水炭酸カリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で（95：5，v/v）溶出し、遊離塩基308mgを得た。次いで本品をメタノールに溶解し、4規定塩酸酢酸エチル溶液を加え塩酸塩とした後、減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、（Z）-4'-

[ [4, 4-ジフルオロ-5-（4-メチルピペラジニル）カルボニルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド塩酸塩185mgを得た。

融点：194-197°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準):  
2.42 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.82-3.28 (計4H), 3.36-3.70 (計3H), 4.09 (1H, m), 4.43 (1H, m), 4.86 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.82 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.25-7.41 (計8H), 7.47 (2H, m), 7.56 (3H, m), 10.35 (1H, m), 11.13 (1H, m)

MS (EI) : 621 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例12)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸94mg及びピペラジン90mgを用い、実施例11と同様の方法により、（Z）-4'-[（4, 4-ジフルオロ-5-ピペラジニルカルボニルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル）カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩70m

gを無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準):  
 2.42 (2H, m), 3.02–3.22 (計5H), 3.60–3.92  
 (計4H), 4.87 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.82  
 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.25  
 –7.41 (計8H), 7.47 (2H, m), 7.51–7.62 (計3  
 H), 9.30 (1H, m), 10.34 (1H, s)

MS (EI) : 606 ( $\text{M}^+$ )

(実施例13)

(Z) – [4, 4-ジフルオロ-1 – [4 – (2-フェニルベン  
 ゾイルアミノ) ベンゾイル] – 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1  
 H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸196mg及び4-  
 ジメチルアミノピペリジン56mgを用い、実施例11と同様の方  
 法により合成し、クロロホルム-エーテルから再結晶を行い、(Z)  
 – 4' – [[4, 4-ジフルオロ-5 – [(4-ジメチルアミノピ  
 ペリジノ) カルボニルメチレン] – 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
 – 1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] – 2-フェ  
 ニルベンズアニリド塩酸塩160mgを得た。

融点: 230°C以上分解

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準):  
 1.39–1.80 (計2H), 2.07 (2H, m), 2.41 (2H,  
 m), 2.66 (1H, m), 2.72 (6H, s), 2.95–3.20  
 (計2H), 3.43 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.52  
 (1H, m), 4.86 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.81  
 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.26  
 –7.43 (計8H), 7.44–7.60 (計5H), 10.35 (1H,

s), 10.41 (1H, m)

MS (EI) : 649 ( $M^+ + 1$ )

(実施例14)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 275mg 及び 2-アミノメチルピリジン 0.063ml を用い、実施例11と同様の方法により、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩 190mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.32 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.20 (1H, m),  
4.89 (3H, m), 6.41 (1H, m), 6.59 (1H, m),  
6.85-7.10 (計6H), 7.23 (1H, m), 7.30-7.50  
(計7H), 7.53 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.80  
(1H, m), 7.89 (1H, m), 8.23 (1H, m), 8.45  
(1H, m), 8.58 (1H, m)

MS (EI) : 629 ( $M^+ + 1$ )

(実施例15)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 250mg 及び N, N'-トリメチルエチレンジアミン 76mg を用い、実施例11と同様の操作の後、エタノール-ジイソプロピルエーテルから再

結晶を行い、(Z)-4'-[4,4-ジフルオロ-5-[[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイルメチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩 190 mgを得た。

融点: 157-160°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準):  
 2.41 (2H, m), 2.80 (6H, m), 3.08 (3H, s),  
 3.25 (2H, m), 3.55-4.00 (計3H), 4.86 (1H, m),  
 6.79 (2H, m), 7.00 (2H, m), 7.19 (1H, m),  
 7.24-7.41 (計8H), 7.46 (3H, m), 7.54 (5H, m),  
 10.34 (1H, s), 10.64 (1H, m)

MS (EI): 622 (M<sup>+</sup>)

(実施例 16)

(E)-[4,4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 160 mg 及び N-メチルピペラジン 0.043 ml を用いて実施例 11 と同様の操作により、(E)-4'-[[4,4-ジフルオロ-5-(4-メチルピペラジニル)カルボニルメチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩 90 mg を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準):  
 2.23-2.45 (計2H), 2.70-3.25 (計7H), 3.35-3.80 (計3H), 4.08 (1H, m), 4.36 (1H, m),  
 4.91 (1H, m), 6.72 (1H, m), 6.97-7.59 (計1

7 H), 10.36 (1 H, m), 10.72 (1 H, m)

MS (EI) : 620 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 17)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 226 mg 及び N-メチルピペラジン 0.054 ml を用い、実施例 11 と同様の方法により、(Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5-(4-メチルピペラジニル)カルボニルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(4-メチルフェニル)ベンズアニリド塩酸塩 160 mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準):  
 2.28 (3 H, s), 2.45 (2 H, m), 2.82 (3 H, m),  
 2.83-3.25 (計 4 H), 3.36-3.65 (計 3 H), 4.09  
 (1 H, m), 4.45 (1 H, m), 4.86 (1 H, m), 6.77  
 (1 H, s), 6.83 (1 H, m), 7.02 (2 H, m), 7.13  
 (2 H, d), 7.20 (1 H, t), 7.27 (2 H, d), 7.32  
 (1 H, t), 7.36-7.47 (4 H, m), 7.48-7.59 (3  
 H, m), 10.36 (1 H, m), 10.90 (1 H, m)

MS (EI) : 634 ( $M^+$ )

(実施例 18)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 203 mg 及び 2-アミノメチルピリジン 0.045 ml を用い、実施例

11と同様の方法により、(Z)-4'-[[4,4-ジフルオロ-5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(3-メチルフェニル)ベンズアニリド塩酸塩150mgを無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準):  
 2.27 (3H, s), 2.38 (1H, m), 2.67 (1H, m),  
 3.07 (1H, m), 4.65 (2H, m), 4.87 (1H, m),  
 6.63 (1H, s), 6.77 (1H, m), 7.03 (2H, m),  
 7.10-7.20 (計3H), 7.24-7.34 (計3H), 7.35-  
 7.59 (計7H), 7.75 (2H, m), 8.30 (1H, m),  
 8.75 (1H, m), 9.17 (1H, m), 10.33 (1H, s)  
 MS (EI): 642 ( $\text{M}^+$ )

(実施例19)

(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-[4-[2-(3-メチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸210mg及びN-メチルピペラジン0.055mlを用い、実施例11と同様の方法により、(Z)-4'-[[4,4-ジフルオロ-5-(4-メチルピペラジニル)カルバモイルメチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(3-メチルフェニル)ベンズアニリド塩酸塩140mgを無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準):  
 2.21 (3H, s), 2.45 (2H, m), 2.83 (3H, s),  
 2.84-3.20 (計4H), 3.38-3.69 (計3H), 4.10

(1 H, m), 4.44 (1 H, m), 4.86 (1 H, m), 6.77  
 (1 H, s), 6.82 (1 H, m), 7.01 (2 H, m), 7.09  
 (1 H, m), 7.19 (4 H, m), 7.26–7.41 (3 H, m),  
 7.45 (2 H, m), 7.50–7.60 (3 H, m), 10.34 (1  
 H, m), 10.71 (1 H, m)

MS (EI) : 634 ( $M^+$ )

(実施例 20)

(Z) – [1 – [4 – [2 – (4 – メチルフェニル) ベンゾイル  
 アミノ] ベンゾイル] – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テ  
 トラヒドロ – 1 H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸エチ  
 ル 200 mg を 40% メチルアミンと 60% メタノールとの混合溶  
 媒 5 ml に溶解し、封管中 50°C で 2 時間攪拌した。溶媒を留去  
 した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロ  
 ロホルムとメタノールとの混合溶媒 (40 : 1, v/v) で溶出し、  
 (Z) – 4' – [[4, 4 – ジフルオロ – 5 – (N – メチルカルバ  
 モイルメチレン) – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1 H – 1 – ベ  
 ンズアゼピン – 1 – イル] カルボニル] – 2 – (4 – メチルフェニ  
 ル) ベンズアニリド 150 mg を得た。

$^1\text{H}$  – NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準):  
 2.27 (3 H, s), 2.35 (2 H, m), 2.64 (3 H, d),  
 3.00 (1 H, m), 4.90 (1 H, m), 6.48 (1 H, s),  
 6.75 (1 H, d), 7.03 (1 H, d), 7.12 (2 H, d),  
 7.20–7.60 (計 11 H), 8.23 (1 H, d), 10.30 (1  
 H, s)

MS (FAB) : 566 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 21)



(E) - [1 - [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) ベンゾイル  
アミノ] ベンゾイル] - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テ  
トラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸エチ  
ル 200 mg を出発原料として、実施例 20 と同様の手法を用いて、  
(E) - 4' - [ [4, 4 - ジフルオロ - 5 - (N - メチルカルバ  
モイルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベン  
ズアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - (4 - メチルフェニル)  
ベンズアニリド 180 mg を得た。

融点: 256 - 258° C

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  p.p.m. in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準):  
2.28 (3H, s), 2.40 (2H, m), 2.62 (3H, d),  
3.06 (1H, m), 4.82 (1H, m), 6.68 (1H, s),  
6.71 (1H, d), 7.10 - 7.60 (計 15H), 8.41 (1H,  
d), 10.29 (1H, s)

MS (FAB): 566 (M<sup>+</sup> + 1)

(実施例 22)

60% 水素化ナトリウム 70 mg のテトラヒドロフラン懸濁液 2  
0 ml に、氷冷下、シアノメチルホスホン酸ジエチル 0.28 ml を  
加え、30 分攪拌した。反応液に 4' - [(4, 4 - ジフルオロ -  
5 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズア  
ゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - (4 - メチルフェニル) ベ  
ンズアニリド 220 mg を加え、氷冷下 3 時間、次いで室温下 1 時  
間、攪拌した。反応液を氷水に加え、次いで、酢酸エチルで抽出し  
た。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィーにて精製し、n - ヘキサンと酢酸エチルとの混合割合を体

積比で4 : 1から3 : 1に変化させながら溶出して、その溶出部より得た残渣を、クロロホルム-n-ヘキサンから結晶化して、(Z)及び(E)-4'-[(5-シアノメチレン-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-(4-メチルフェニル)ベンズアニリド100mgを得た。

化合物22(a)

(Z)体

融点: 133-135°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準):  
2.36 (3H, s), 2.50 (2H, m), 3.25 (1H, m),  
5.05 (1H, m), 5.79 (1H, s), 6.72 (1H, d),  
6.90-7.60 (計14H), 7.74 (1H, d)

MS (FAB): 534 (M<sup>+</sup> + 1)

化合物22(b)

(E)体

融点: 202-205°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準):  
2.34 (3H, s), 2.50 (2H, m), 3.25 (1H, m),  
5.05 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.75 (1H, d),  
7.0-7.6 (計14H), 7.74 (1H, d)

MS (FAB): 534 (M<sup>+</sup> + 1)

(実施例23)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸250mg及び1-

ヒドロキシベンゾトリアゾール 75 mg を塩化メチレン 10 ml 及びアセトニトリル 5 ml に溶解し、氷冷下 1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 107 mg を加えた。次いで N-エチルピペラジン 0.088 ml を加え室温にて一夜攪拌した。反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水炭酸カリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (97:3, v/v) 溶出部より遊離塩基 293 mg を得た。次いで本品をメタノールに溶解し、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え塩酸塩とした後、減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、(Z)-4'-[[5-[(4-エチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチレン]-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩 221 mg を得た。

融点: 189-191°C

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準):  
1.27 (3H, t), 2.41 (2H, m), 2.78-3.30 (計 6 H), 3.52 (2H, m), 3.64 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.86 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.82 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.24-7.41 (計 8 H), 7.43-7.51 (計 2 H), 7.52-7.58 (計 3 H), 10.34 (1H, s), 11.15 (1H, m)

MS (FAB): 635 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例 24)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 250 mg 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 75 mg を塩化メチレン 10 ml 及びアセトニトリル 5 ml に溶解し、氷冷下 1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 107 mg を加えた。次いで N-メチルホモピペラジン 0.088 ml を加え室温にて一夜攪拌した。反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水炭酸カリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (90:10, v/v) 溶出部より遊離塩基 240 mg を得た。次いで本品をメタノールに溶解し、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え塩酸塩とした後、減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣にエタノール-ジエチルエーテルを加え、(Z) - 4'-[ [4, 4-ジフルオロ-5-[ (4-メチル-1, 4-ジアゼピン-1-イル) カルボニルメチレン] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド塩酸塩 222 mg を無色無定形固体として得た。

元素分析値 ( $C_{33}H_{36}N_4O_3F_2 \cdot HCl \cdot 0.4H_2O$ )

|     | C%    | H%   | N%   | Cl%  | F%   |
|-----|-------|------|------|------|------|
| 計算値 | 67.28 | 5.62 | 8.26 | 5.23 | 5.60 |
| 実験値 | 67.27 | 5.55 | 8.32 | 5.36 | 5.59 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準):  
 2.05-2.34 (計 2H), 2.35-2.55 (計 2H), 2.79  
 (3H, s), 2.92-4.08 (計 9H), 4.86 (1H, m),

6.74 - 6.89 (計 2 H), 7.01 (2 H, m), 7.19 (1 H, m), 7.25 - 7.41 (計 8 H), 7.42 - 7.52 (計 2 H), 7.53 - 7.60 (計 3 H), 10.35 (1 H, s), 10.84 (1 H, m)

MS (FAB) : 635 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 25)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 250 mg 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 75 mg を塩化メチレン 10 ml 及びアセトニトリル 5 ml に溶解し、氷冷下 1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 107 mg を加えた。次いで N, N-ジメチルエチレンジアミン 0.074 ml を加え室温にて一夜攪拌した。反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水炭酸カリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (94 : 6, v/v) 溶出部より遊離塩基 261 mg を得た。次いで本品をメタノールに溶解し、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え塩酸塩とした後、減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣にクロロホルム-ジイソプロピルエーテルを加え、

(Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5-[[N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩 200 mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS 内部標準):

2.39 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.81 (6H, s),  
3.09 (1H, m), 3.16 (2H, m), 3.49 (2H, m),  
4.88 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.77 (1H, m),  
7.02 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.24-7.41 (計9  
H), 7.42-7.51 (計2H), 7.52-7.60 (計2H),  
8.60 (1H, t), 9.99 (1H, m), 10.31 (1H, s)  
MS (FAB) : 609 ( $M^+ + 1$ )

(実施例26)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベン  
ゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1  
H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸250mg及びN-  
ベンジルピペラジン0.097mlを用い、実施例23と同様の操作  
の後アセトニトリル-エーテルから再結晶を行い(Z)-4'-  
[[5-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニルメチレン]  
-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H  
-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベン  
ズアニリド塩酸塩200mgを得た。

融点: 164-169°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準):  
2.41 (2H, m), 2.84-3.25 (計4H), 3.30-3.46  
(計2H), 3.63 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.33-  
4.51 (3H, m), 4.87 (1H, m), 6.76 (1H, s),  
6.81 (1H, m), 7.00 (2H, m), 7.19 (1H, m),  
7.24-7.41 (計8H), 7.42-7.77 (計10H), 10.3  
3 (1H, s), 11.19 (1H, m)

MS (FAB) : 697 ( $M^+ + 1$ )

## (実施例 27)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 250mg 及び N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン 0.089ml を用い、実施例 24 と同様の操作を行い (Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルバモイル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩 245mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準):  
 1.81-1.92 (計 2H), 2.39 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.73 (6H, s), 2.96-3.30 (計 5H), 4.88 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.76 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.12-7.41 (計 9H), 7.42-7.51 (計 3H), 7.52-7.60 (計 2H), 8.51 (1H, t), 10.32 (1H, s), 10.59 (1H, m)  
 MS (FAB): 623 ( $M^+ + 1$ )

## (実施例 28)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 220mg 及び ホモピペラジン 205mg を用い、実施例 24 と同様の操作を行い (Z) - 4' - [[5-[ (1, 4-ジアゼピン-1-イル)カルボニルメチレン]-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェ

ニルベンズアニリド塩酸塩 220 mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS 内部標準):

1.97–2.10 (計 2H), 2.41 (2H, m), 3.16 (5H, m), 3.50–3.92 (計 5H), 4.87 (1H, m), 6.76–6.86 (計 2H), 7.01 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.24–7.41 (計 8H), 7.43–7.61 (計 5H), 8.96 (1H, m), 10.34 (1H, s)

MS (FAB): 621 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 29)

2-(2-メチルフェニル)安息香酸 427 mg、オキザリクロリド 0.233 ml 及び (Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 500 mg を用い、参考例 8 と同様の操作により、(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 603 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準):

2.06 (3H, s), 2.27–2.75 (計 2H), 3.24 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.01 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.65 (1H, m), 6.84 (2H, d), 6.99 (2H, d), 7.07 (1H, t), 7.09 (1H, s), 7.20–7.39 (計 7H), 7.50 (1H, t), 7.56 (1H, t), 8.07 (1H, d)

MS (FAB): 567 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 30)



(Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 500 mg およびトリエチルアミン 0.373 ml を塩化メチレン 5 ml に溶解し、氷冷下 2 - メチルベンゾイルクロリド 0.210 ml を滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1 : 1, v/v) で溶出し、(Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (2 - メチルベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 651 mg を得た。

元素分析値 ( $C_{28}H_{24}N_2O_4F_2$ )

|     | C %   | H %  | N %  | F %  |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 68.56 | 4.93 | 5.71 | 7.75 |
| 実験値 | 68.33 | 4.95 | 5.71 | 7.73 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in  $CDCl_3$ , TMS 内部標準) :  
2.02 - 2.82 (計 2 H), 2.47 (3 H, s), 3.21 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 5.06 (1 H, m), 6.21 (1 H, s), 6.73 (1 H, d), 7.12 - 7.50 (計 12 H)

MS (EI) : 490 ( $M^+$ )

(実施例 31)

(Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 500 mg および 2 - メトキシベンゾイルクロリド 0.210 ml を用い実施例 30 と同様の操作により (Z)

－ [4, 4－ジフルオロ－1－ [4－ (2－メトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－イリデン] 酢酸メチル 644mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
 2.26－2.84 (計2H), 3.26 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.03 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.73 (1H, m), 7.02 (1H, d), 7.09－7.28 (計5H), 7.37 (1H, d), 7.50 (3H, m), 8.23 (1H, m), 9.84 (1H, m)

MS (EI) : 506 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例32)

(Z)－ [1－ (4－アミノベンゾイル)－4, 4－ジフルオロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－イリデン] 酢酸メチル 500mgおよび2－エトキシ安息香酸 245mgを用い参考例8と同様にして (Z)－ [1－ [4－ (2－エトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル－4, 4－ジフルオロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－イリデン] 酢酸メチル 697mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
 1.61 (3H, t), 2.32－2.82 (計2H), 3.24 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.26 (2H, q), 5.03 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.73 (1H, m), 7.02 (1H, d), 7.06－7.18 (計4H), 7.24 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.47 (3H, m), 8.24 (1H, m), 10.12 (1H, m)

MS (EI) : 521 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## (実施例 33)

(Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 500 mg および 2 - イソプロポキシ安息香酸 264 mg を用い参考例 8 と同様にして (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (2 - イソプロポキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 693 mg を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
1.50 (6H, d), 2.35 - 2.82 (計 2H), 3.23 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.82 (1H, m), 5.07 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.73 (1H, m), 7.00 (1H, d), 7.08 - 7.18 (計 4H), 7.24 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.47 (3H, m), 8.24 (1H, m), 10.25 (1H, m)

MS (FAB) : 521 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## (実施例 34)

(Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 600 mg および 3 - メトキシベンゾイルクロリド 0.238 ml を用い実施例 30 と同様にして (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (3 - メトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 787 mg を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
2.30 - 2.82 (計 2H), 3.26 (1H, m), 3.84 (3H,

s), 3.85 (3H, s), 5.05 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.72 (1H, m), 7.02 (1H, d), 7.06–7.19 (計4H), 7.24 (1H, t), 7.31–7.40 (計4H), 7.46 (2H, d), 8.85 (1H, s)

MS (FAB) : 506 ( $M^+ + 1$ )

(実施例35)

(Z) – [1 – (4 – アミノベンゾイル) – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 600mg および 2 – クロロベンゾイルクロリド 0.214ml を用い実施例30と同様にして (Z) – [1 – [4 – (2 – クロロベンゾイル) アミノ] ベンゾイル – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 820mg を得た。

$^1\text{H}$  – NMR ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) : 2.27–2.82 (計2H), 3.26 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.73 (1H, m), 7.10–7.20 (計3H), 7.26 (1H, t), 7.34–7.50 (計6H), 7.72 (1H, d), 7.98 (1H, s)

MS (EI) : 510, 512 ( $M^+$ )

(実施例36)

(Z) – [1 – (4 – アミノベンゾイル) – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 600mg および 3 – クロロベンゾイルクロリド 0.214ml を用い実施例30と同様にして (Z) – [1 – [4 – (3 – クロロベンゾイル) アミノ] ベンゾイル – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼ

ピン-5-イリデン] 酢酸メチル 820 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
2.27-2.82 (計 2H), 3.26 (1H, m), 3.84 (3H, s), 5.06 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.71 (1H, m), 7.07-7.17 (計 3H), 7.24 (1H, t), 7.36-7.47 (計 4H), 7.71 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.94 (1H, s)

MS (EI) : 510, 512 ( $\text{M}^+$ )

(実施例 37)

(Z) - [1 - (4-アミノベンゾイル) - 4, 4-ジフルオロ - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 3.00 g および 2-ニトロ安息香酸 0.214 ml を用い参考例 8 と同様にして (Z) - [4, 4-ジフルオロ - [1 - [4 - (2-ニトロベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 3.75 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$  -  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS 内部標準) :

2.25-2.82 (計 2H), 3.24 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.75 (1H, m), 7.10-7.20 (計 3H), 7.14 (1H, t), 7.38 (1H, m), 7.52 (2H, d), 7.57-7.67 (計 2H), 7.72 (1H, t), 8.08 (1H, d), 10.09 (1H, s)

MS (FAB) : 522 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例 38)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ - [1 - [4 - (2-ニトロベン

ゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル4.00 gを酢酸エチル100 mlに懸濁し、第一塩化スズ-水和物10.4 gを加え3時間加熱還流した。反応溶液に氷冷下飽和重曹水を加え析出した不溶物をセライトを用いて濾過し、濾液を分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を留去した。得られる残渣をエタノール-ジエチルエーテルで結晶化し(Z)-[1-[4-(2-アミノベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル1.79 gを無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :  
 2.39-2.56 (計2H), 3.12 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.87 (1H, m), 6.28 (2H, s), 6.56 (1H, t), 6.73 (1H, d), 6.76 (1H, s), 6.85 (1H, m), 7.05 (2H, d), 7.17-7.23 (計2H), 7.31 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.53-7.62 (計3H), 10.09 (1H, s)

MS (FAB) : 492 ( $M^+ + 1$ )

(実施例39)

(Z)-[1-[4-(2-アミノベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル1.10 gを酢酸10 mlに溶解しアセトニルアセトン511 mgを加え2時間加熱還流した。溶媒を留去し得られた残渣に水を加えクロロホルム-メタノール混合溶媒にて抽出した。有機層を留去し得られる残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタ

ノール (97 : 3, v/v) により溶出した化合物を酢酸エチル及びヘキサンにて結晶化し、(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 500 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
 2.28-2.80 (計 2H), 3.22 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.02 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.70 (1H, m), 7.08-7.16 (計 3H), 7.24-7.31 (計 3H), 7.38 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.57-7.66 (計 2H), 7.82 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.34 (1H, s)

MS (EI) : 569 ( $\text{M}^+$ )

#### (実施例 40)

(Z) - [1-(4-アミノベンゾイル)-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 948 mg および 2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)安息香酸 530 mg を用い参考例 8 と同様にして (Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 1.23 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
 1.97 (6H, m), 2.28-2.80 (計 2H), 3.22 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.08 (2H, s), 6.20 (1H, s), 6.64-6.74 (計 2H), 6.96-

7.30 (計7H), 7.37 (1H, d), 7.56-7.68 (計2H),  
8.37 (1H, d)

MS (FAB) : 544 ( $M^+ + 1$ )

(実施例41)

2-(1H-イミダゾール-1-イル)安息香酸222mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール160mgを塩化メチレン10mlに溶解し、氷冷下1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩227mgの塩化メチレン溶液10mlを滴下した。次いで(Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル400mgを加え室温にて3日間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水炭酸カリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(95:5, v/v)溶出部より(Z)-[4,4-ジフルオロ-1-[4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル270mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.28-2.82 (計2H), 3.22 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.03 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.69 (1H, m), 7.03-7.41 (計11H), 7.53-7.64 (計2H), 7.66 (1H, s), 7.83 (1H, d)

MS (FAB) : 543 ( $M^+ + 1$ )

(実施例42)



(Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 4.31 g、2 - (2 - エチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) 安息香酸 3.0 g を用い、参考例 8 と同様にし  
て (Z) - [1 - [4 - [2 - (2 - エチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル - 4, 4 - ジフルオ  
ロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 5.0 g を得た。

融点: 230 - 231°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準):

1.04 (2H, t), 2.40 (2H, q), 3.11 (1H, br),  
3.74 (3H, s), 4.86 (1H, br), 6.70 - 6.85 (計  
3H), 10.4 (1H, s)

MS (FAB): 571 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例 43)

(Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 600 mg および オートリル酢酸 266 mg を用い参考例 8 と同様にし  
て (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (2 - メチルフェニル) アセチルアミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリ  
デン] 酢酸メチル 683 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準):

2.29 (3H, s), 2.35 - 2.80 (計 2H), 3.23 (1H,  
m), 3.70 (2H, s), 3.82 (3H, s), 5.04 (1H,  
m), 6.15 (1H, s), 6.67 (1H, m), 6.93 (1H,

s), 7.06–7.14 (計3H), 7.17–7.29 (計6H),  
7.36 (1H, d)

MS (FAB) : 505 ( $M^+ + 1$ )

(実施例44)

(Z) – [1 – (4 – アミノベンゾイル) – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 500mg および 2 – メトキシフェニル酢酸 245mg を用い参考例8と同様にして (Z) – [4, 4 – ジフルオロ – 1 – [4 – (2 – メトキシフェニル) アセチルアミノ] ベンゾイル – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 665mg を得た。

$^1\text{H}$  – NMR ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.26–2.80 (計2H), 3.23 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.67 (1H, m), 6.93–7.01 (計2H), 7.04–7.13 (計3H), 7.19–7.38 (計6H),  
7.76 (1H, s)

MS (FAB) : 521 ( $M^+ + 1$ )

(実施例45)

(Z) – [1 – (4 – アミノベンゾイル) – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 600mg および 2 – トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 0.261ml を用い実施例30と同様にして (Z) – [4, 4 – ジフルオロ – 1 – [4 – (2 – トリフルオロメチルベンゾイル) アミノ] ベンゾイル – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 86

1 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.30–2.82 (計2H), 3.24 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.73 (1H, m), 7.09–7.19 (計3H), 7.26 (1H, t), 7.36–7.44 (計3H), 7.53–7.66 (計4H), 7.74 (1H, d)  
MS (EI) : 544 ( $\text{M}^+$ )

(実施例46)

(Z) – [1 – (4 – アミノベンゾイル) – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 600 mg および 1 – ナフトイルクロリド 0.337 ml を用い実施例30と同様にして (Z) – [4, 4 – ジフルオロ – 1 – [4 – (1 – ナフチルカルボニル) アミノ] ベンゾイル – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 860 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.25–2.81 (計2H), 3.29 (1H, m), 3.84 (3H, s), 5.03 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.74 (1H, m), 7.13–7.21 (計3H), 7.27 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.44–7.57 (計4H), 7.69 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.89 (1H, m), 7.97 (1H, d), 8.29 (1H, m)

MS (FAB) : 527 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例47)

(Z) – [1 – (4 – アミノベンゾイル) – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5

ーイリデン] 酢酸メチル 600 mg および 1-メチル-2-ピロールカルボン酸 222 mg を用い参考例 8 と同様にして (Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(1-メチル-2-ピロリル)カルボニルアミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 480 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
2.28-2.82 (計 2H), 3.24 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.11 (1H, m), 6.19 (1H, s), 6.66 (1H, m), 6.72 (1H, m), 6.77 (1H, m), 7.08-7.18 (計 3H), 7.23 (1H, t), 7.36-7.40 (計 3H), 7.65 (1H, s)  
MS (EI) : 479 ( $\text{M}^+$ )

(実施例 48)

(Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 600 mg および 3-メチル-2-チオフェンカルボン酸 252 mg を用い参考例 8 と同様にして (Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(3-メチル-2-チエニル)カルボニルアミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 722 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
2.42 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.68 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.05 (1H, m), 6.19 (1H, s), 6.72 (1H, m), 6.93 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.16 (2H, d), 7.24 (1H, t),

7.32 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.40 (2H, d),  
7.49 (1H, d)

MS (FAB) : 497 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 49)

(Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 500mg および 3 - メチル - 2 - フランカルボン酸 169mg を用い参考例 8 と同様にして (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (3 - メチル - 2 - フリル) カルボニルアミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 414mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
2.22 - 2.80 (計 2H), 2.41 (3H, s), 3.23 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.05 (1H, m), 6.19 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.71 (1H, m), 7.10 (1H, t), 7.15 (2H, d), 7.23 (1H, t), 7.32 - 7.40 (計 2H), 7.45 (1H, d), 8.02 (1H, s)

MS (FAB) : 481 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 50)

2, 3 - ジメトキシ安息香酸 269mg 及び (Z) - [1 - (4 - アミノベンゾイル) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 500mg を用い、参考例 8 と同様にして (Z) - [1 - [4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 711mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.27–2.80 (計2H), 3.27 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.07 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.73 (1H, m), 7.08–7.26 (計6H), 7.38 (1H, d), 7.49 (2H, d), 7.74 (1H, d), 10.07 (1H, s)

MS (FAB) : 537 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例51)

2, 6-ジメトキシ安息香酸クロリド296mg及び(Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル500mgを用い、実施例30と同様にして(Z)-[1-[4-(2, 6-ジメトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル677mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.30–2.80 (計2H), 3.24 (1H, m), 3.81 (6H, s), 3.83 (3H, s), 5.07 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.58 (2H, d), 6.74 (1H, d), 7.11–7.18 (計3H), 7.26 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.40–7.52 (計4H)

MS (FAB) : 537 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例52)

1-フェニルシクロペンチルカルボン酸280mg及び(Z)-[1-(4-アミノベンゾイル)-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]

酢酸メチル 500 mg を用い、参考例 8 と同様にして (Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(1-フェニルシクロペンチルカルボニル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 533 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
1.71 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.07 (2H, m),  
2.20-2.80 (計 4H), 3.21 (1H, m), 3.81 (3H, s),  
5.03 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.67 (1H, d),  
6.78 (1H, s), 7.05 (2H, d), 7.09 (1H, t),  
7.14 (2H, d), 7.22 (1H, t), 7.26-7.41 (計 6H)

MS (FAB) : 545 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例 53)

2-ピペリジノ安息香酸 302 mg 及び (Z) - [1-(4-アミノベンゾイル)-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 500 mg を用い、参考例 8 と同様にして (Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-ピペリジノベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 711 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
1.65 (2H, m), 1.77 (4H, m), 2.24-2.80 (計 2H),  
2.97 (4H, m), 3.25 (1H, m), 3.84 (3H, s),  
5.07 (1H, m), 6.23 (1H, s), 6.74 (1H, d),  
7.11 (1H, t), 7.17 (2H, d), 7.21-7.31

(計 3 H), 7.38 (1 H, d), 7.47 (1 H, t), 7.57  
(2 H, d), 8.23 (1 H, d), 12.67 (1 H, s)

MS (FAB) : 560 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 54)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル 600 mg を用い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 500 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準) : 2.07 (3 H, s), 2.23-2.84 (計 2 H), 3.21 (1 H, m), 5.00 (1 H, m), 6.20 (1 H, s), 6.64 (1 H, m), 6.88 (2 H, d), 7.00 (2 H, d), 7.15-7.39 (計 9 H), 7.47-7.59 (計 2 H), 8.02 (1 H, d)

MS (FAB) : 553 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 55)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-メチルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル 650 mg を用い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-メチルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 566 mg を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.15–3.00 (計2H), 2.43 (3H, s), 3.35 (1H, m), 5.02 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.75 (1H, m), 7.08–7.49 (計12H), 7.67 (1H, br)  
MS (EI) : 476 ( $\text{M}^+$ )

(実施例56)

(Z) – [4, 4-ジフルオロ-1- [4- (2-メトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル650mgを用い、実施例7と同様の方法により (Z) – [4, 4-ジフルオロ-1- [4- (2-メトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸566mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.2–2.8 (計2H), 3.26 (1H, m), 4.03 (3H, s), 5.03 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.73 (1H, m), 7.02 (1H, d), 7.09–7.28 (計5H), 7.37 (1H, d), 7.50 (3H, m), 8.23 (1H, m), 9.84 (1H, m)

MS (EI) : 493 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例57)

(Z) – [1- [4- (2-エトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル695mgを用い、実施例7と同様の方法により (Z) – [1- [4- (2-エトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2,

3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 670mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
1.59 (3H, t), 2.28-2.90 (計2H), 3.28 (1H, m), 4.22 (2H, q), 5.03 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.73 (1H, m), 6.93 (1H, d), 7.06-7.18 (計4H), 7.24 (1H, t), 7.26-7.30 (計4H), 8.22 (1H, d), 10.16 (1H, m)

MS (FAB) : 507 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例58)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 683mgを用い、実施例7と同様の方法により (Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 499mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
1.47 (6H, d), 2.28-2.86 (計2H), 3.28 (1H, m), 4.79 (1H, m), 5.07 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.73 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.06-7.20 (計4H), 7.24 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.41-7.50 (計4H), 8.21 (1H, m), 10.26 (1H, m)

MS (FAB) : 521 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## (実施例 59)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(3-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 787mg を用い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(3-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 673mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準) :

2.25-2.92 (計 2H), 3.22 (1H, m), 3.86 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.71 (1H, m), 7.03-7.13 (計 2H), 7.15 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.34-7.40 (計 2H), 7.44-7.48 (計 2H), 7.60 (2H, d), 9.34 (1H, s)

MS (FAB) : 493 ( $M^+ + 1$ )

## (実施例 60)

(Z) - [1-[4-(2-クロロベンゾイル)アミノ]ベンゾイル]-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 788mg を用い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - [1-[4-(2-クロロベンゾイル)アミノ]ベンゾイル]-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 668mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準) :

TMS 内部標準) :

2.15-2.82 (計2H), 3.22 (1H, m), 5.03 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.72 (1H, m), 7.09-7.20 (計3H), 7.25 (1H, t), 7.32-7.48 (計4H), 7.50-7.65 (計3H), 9.85 (1H, s)

MS (FAB) : 497, 499 ( $M^+ + 1$ )

(実施例61)

(Z) - [1 - [4 - (3-クロロベンゾイル) アミノ] ベンゾイル] - 4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル782mgを用い、実施例7と同様の方法により (Z) - [1 - [4 - (3-クロロベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸631mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :

2.43 (1H, m), 2.69 (1H, m), 3.24 (1H, m), 5.03 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.71 (1H, m), 7.09 (1H, t), 7.14 (2H, d), 7.22 (1H, t), 7.34-7.43 (計2H), 7.48 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.81 (1H, d), 7.93 (1H, s), 9.53 (1H, s)

MS (FAB) : 497, 499 ( $M^+ + 1$ )

(実施例62)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1 - [4 - (2-ニトロベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル730mgを用

い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - 4, 4 - ジフルオロ  
[1 - [4 - (2 - ニトロベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 2,  
3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリ  
デン] 酢酸 389mg を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準) :  
2.46 (2H, m), 3.11 (1H, m), 4.88 (1H, m),  
6.68 (1H, s), 6.84 (1H, m), 7.09 (2H, d),  
7.21 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.38 (1H, d),  
7.50 (2H, d), 7.74 - 7.80 (計 2H), 7.86 (1H,  
t), 8.14 (1H, d), 10.74 (1H, s), 13.18 (1  
H, br)

MS (FAB) : 478 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 63)

(Z) - [1 - [4 - (2 - アミノベンゾイル) アミノ] ベンゾ  
イル - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H  
- 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 600mg を用  
い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - [1 - [4 - (2 - アミ  
ノベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3,  
4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン]  
酢酸 370mg を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準) :  
2.46 (2H, m), 3.11 (1H, m), 3.33 (2H, br),  
4.87 (1H, m), 6.56 (1H, t), 6.65 (1H, s),  
6.76 (1H, d), 6.83 (1H, m), 7.06 (2H, d),  
7.14 - 7.24 (計 2H), 7.30 (1H, t), 7.38 (1H,  
d), 7.56 (2H, d), 10.04 (1H, s), 13.20 (1

H, br)

MS (FAB) : 478 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 64)

(Z) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - [2 - (2, 5 - ジメチルピロール - 1 - イル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 500mg を用い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - 4, 4 - ジフルオロ - [1 - [4 - (2, 5 - ジメチルピロール - 1 - イル) ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸 500mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
1.95 (6H, m), 2.24 - 2.84 (計 2H), 3.24 (1H, m), 5.04 (1H, m), 6.08 (2H, s), 6.25 (1H, s), 6.68 - 6.80 (計 2H), 7.03 - 7.30 (計 7H), 7.38 (1H, d), 7.57 - 7.67 (計 2H), 8.35 (1H, d)

MS (FAB) : 555 ( $M^+$ )

(実施例 65)

(Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - [2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸メチル 960mg を用い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - [2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸 767mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準) :  
2.44 (1H, m), 3.10 (1H, m), 4.86 (1H, m),  
6.66 (1H, s), 6.82 (1H, m), 7.03 (2H, d),  
7.19 (1H, t), 7.30 (1H, t), 7.34–7.46 (計3  
H), 7.58–7.74 (計4H), 8.07 (1H, s), 8.88  
(1H, s), 10.47 (1H, s), 10.19 (1H, m)

MS (FAB) : 530 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例66)

(Z) – [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(1H-イミ  
ダゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3,  
4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]  
酢酸メチル270mgを用い、実施例7と同様の方法により(Z)  
– [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(1H-イミダゾール  
-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-  
テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸1  
15mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.44 (2H, m), 3.09 (1H, m), 4.86 (1H, m),  
6.66 (1H, s), 6.82 (1H, m), 6.97 (1H, s),  
7.04 (2H, d), 7.19 (1H, t), 7.23–7.43 (計5  
H), 7.52–7.70 (計4H), 7.78 (1H, s), 10.49  
(1H, s), 13.18 (1H, br)

MS (FAB) : 529 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例67)

(Z) – [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-エチル  
-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイ

ル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル4.96 gを用い、実施例7と同様の方法により (Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸4.50 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
1.04 (3H, t), 2.41 (2H, q), 3.08 (1H, br),  
4.86 (1H, br), 6.03 (1H, s), 10.42 (1H, s)  
MS (FAB) : 529 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例68)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-メチルフェニル) アセチルアミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル647 mgを用い、実施例7と同様の方法により (Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-メチルフェニル) アセチルアミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸517 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :  
2.32 (3H, s), 2.35-2.82 (計2H), 3.22 (1H, m), 3.68 (2H, s), 5.02 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.67 (1H, m), 7.05-7.13 (計3H), 7.14-7.26 (計5H), 7.34-7.39 (計3H), 8.53 (1H, s)  
MS (FAB) : 491 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例69)



(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-メトキシフェニル)アセチルアミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 660 mgを用い、実施例7と同様の方法により (Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-メトキシフェニル)アセチルアミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 596 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準) :  
 2.44 (2H, m), 3.10 (1H, m), 3.60 (2H, s),  
 3.73 (3H, s), 4.86 (1H, m), 6.63 (1H, s),  
 6.80 (1H, m), 6.88 (1H, t), 6.95 (1H, d),  
 7.02 (1H, d), 7.12-7.50 (計8H), 10.16 (1H, s), 13.20 (1H, br)

MS (FAB) : 507 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例70)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 830 mgを用い、実施例7と同様の方法により (Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 751 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準) :  
 2.46 (2H, m), 3.11 (1H, m), 4.89 (1H, m),  
 6.68 (1H, s), 6.85 (1H, m), 7.09 (2H, m),  
 7.20 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.47-7.59 (計2

H), 7.67-7.74 (計2H), 7.78 (1H, t), 7.84 (1H, d), 10.63 (1H, s), 13.17 (1H, br)  
MS (FAB): 531 ( $M^+ + 1$ )

(実施例71)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(1-ナフチルカルボニル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル760mgを用い、実施例7と同様の方法により(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(1-ナフチルカルボニル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸555mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , TMS内部標準):  
2.24-2.90 (計2H), 3.23 (1H, m), 5.04 (1H, m), 6.25 (1H, s), 6.74 (1H, m), 7.13-7.21 (計3H), 7.25 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.47-7.57 (計3H), 7.62-7.71 (計3H), 7.89 (1H, m), 7.94 (1H, d), 8.29 (1H, m), 9.95 (1H, s)  
MS (FAB): 513 ( $M^+ + 1$ )

(実施例72)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(1-メチルピロリル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル445mgを用い、実施例7と同様の方法により(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(1-メチルピロリル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢

酸 332mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$  -  $\text{DMSO}-d_6$ ,  
TMS 内部標準) :

2.35 - 2.82 (計 2H), 3.21 (1H, m), 3.94 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.10 (1H, t), 6.23 (1H, s), 6.70 (1H, m), 6.76 (1H, br), 6.87 (1H, m), 7.07 - 7.17 (計 3H), 7.22 (1H, t), 7.37 (2H, d), 7.50 (2H, d), 8.72 (1H, s)

MS (FAB) : 466 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例 73)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1 - [4 - (3-メチル-2-チエニル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 700mg を用い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - [4, 4-ジフルオロ-1 - [4 - (3-メチル-2-チエニル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 656mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$  -  $\text{DMSO}-d_6$ ,  
TMS 内部標準) :

2.25 - 2.89 (計 2H), 2.53 (3H, s), 3.24 (1H, m), 5.04 (1H, m), 6.23 (1H, s), 6.71 (1H, m), 6.92 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.15 (2H, d), 7.23 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.47 (2H, d), 8.40 (1H, s)

MS (FAB) : 483 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例 74)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(3-メチル-2-フリル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 404 mg を用い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(3-メチル-2-フリル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 316 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$  -  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS 内部標準) :

2.28 - 2.84 (計 2 H), 2.41 (3 H, s), 3.23 (1 H, m), 5.06 (1 H, m), 6.23 (1 H, s), 6.39 (1 H, s), 6.70 (1 H, m), 7.07 (1 H, t), 7.15 (2 H, d), 7.22 (1 H, t), 7.37 (2 H, m), 7.49 (1 H, d), 8.33 (1 H, s)

MS (FAB) : 467 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例 75)

(Z) - [1-[4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸メチル 770 mg を用い、実施例 7 と同様の方法により (Z) - [1-[4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 770 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS 内部標準) :

2.45 (2 H, m), 3.11 (1 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 4.87 (1 H, m), 6.66 (1 H, s),

6.84 (1H, m), 7.03–7.23 (計6H), 7.30 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.55 (2H, d), 10.31 (1H, s), 13.17 (1H, s)

MS (FAB) : 523 ( $M^+ + 1$ )

(実施例76)

(Z) – [1 – [4 – (2, 6 – ジメトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 600mg を用い、実施例7と同様の方法により (Z) – [1 – [4 – (2, 6 – ジメトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル – 4, 4 – ジフルオロ – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸 512mg を得た。

$^1\text{H}$  – NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準) :  
2.50 (2H, m), 3.10 (1H, m), 3.73 (6H, s),  
4.89 (1H, m), 6.66 (1H, s), 6.71 (2H, d),  
6.83 (1H, m), 7.04 (2H, d), 7.20 (1H, t),  
7.26–7.41 (計3H), 7.52 (2H, d), 10.30 (1H, s), 13.21 (1H, m)

MS (FAB) : 523 ( $M^+ + 1$ )

(実施例77)

(Z) – [4, 4 – ジフルオロ – 1 – [4 – (1 – フェニルシクロペンチルカルボニル) アミノ] ベンゾイル – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H – 1 – ベンズアゼピン – 5 – イリデン] 酢酸メチル 525mg を用い、実施例7と同様の方法により (Z) – [4, 4 – ジフルオロ – 1 – [4 – (1 – フェニルシクロペンチルカルボニル) アミノ] ベンゾイル – 2, 3, 4, 5 – テトラヒドロ – 1H

－1－ベンズアゼピン－5－イリデン] 酢酸 459 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS 内部標準) :  
1.53 – 1.73 (計 4 H), 1.88 (2 H, m), 2.43 (2 H, m), 2.60 (2 H, m), 3.08 (1 H, m), 4.84 (1 H, m), 6.56 (1 H, s), 6.77 (1 H, d), 6.98 (2 H, d), 7.14 (1 H, t), 7.16 – 7.50 (計 9 H), 9.23 (1 H, s), 13.24 (1 H, m)

MS (FAB) : 531 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例 78)

(Z)－[4, 4－ジフルオロ－1－[4－(2－ピペリジノベンゾイル) アミノ] ベンゾイル－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－イリデン] 酢酸メチル 700 mg を用い、実施例 7 と同様の方法により (Z)－[4, 4－ジフルオロ－1－[4－(2－ピペリジノベンゾイル) アミノ] ベンゾイル－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－イリデン] 酢酸 403 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準) :  
1.64 (2 H, m), 1.77 (4 H, m), 2.24 – 2.85 (計 2 H), 2.96 (4 H, m), 3.25 (1 H, m), 5.06 (1 H, m), 6.28 (1 H, s), 6.74 (1 H, m), 7.11 – 7.34 (計 6 H), 7.39 (1 H, d), 7.47 (1 H, t), 7.57 (2 H, m), 8.22 (1 H, d), 12.73 (1 H, s)

MS (FAB) : 546 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例 79)

(Z)－[4, 4－ジフルオロ－1－[4－(2－フェニルベンゾイル) アミノ] ベンゾイル－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1

H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸1.153 gを塩化メチレン10 ml 及びアセトニトリル10 ml に溶解し、氷冷下1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩493 mgの塩化メチレン溶液10 ml を滴下した。次いでN-ヒドロキシサクシンイミド296 mgを加え室温にて一夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より活性エステル1.27 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準): 2.56 (2H, m), 2.88 (4H, br), 3.29 (1H, m), 4.98 (1H, m), 6.38 (1H, s), 6.69 (1H, m), 6.81-7.06 (計5H), 7.15 (1H, m), 7.25-7.58 (計10H), 7.85 (1H, m)

MSm/z (FAB): 636 ( $\text{M}^+ + 1$ )

上記活性エステル835 mgをテトラヒドロフラン20 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム99 mgを加え、室温にて2日間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より(Z)-2-[1-[4-(2-ビフェニルカルボニルアミノ)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]エタノール538 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準): 1.83 (1H, m), 2.12-2.50 (計2H), 3.31 (1H,

m), 4.60-4.80 (計3H), 6.14 (1H, m), 6.62 (1H, m), 6.82-7.16 (計6H), 7.20-7.58 (計8H), 7.83 (1H, m)

MS m/z (FAB) : 525 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例80)

(Z)-2-[1-[4-(2-ビフェニルカルボニルアミノ)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]エタノール215mg及びトリエチルアミン0.114mlを塩化メチレン20mlに溶解し、氷冷下メタンスルホンクロリド0.0349mlを滴下した。30分後、N,N-ジメチルホルムアミド10mlを加え、低沸点溶媒を留去した後、N-メチルピペラジン0.455mlを加え90℃で一夜攪拌した。溶媒を留去し、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水炭酸カリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム-メタノール(95:5, v/v)溶出部より遊離塩基176mgを得た。次いで本品をメタノールに溶解し、4規定塩酸酢酸エチル溶液を加え塩酸塩とした後、減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣をベンゼン-ジエチルエーテルから再結晶し、(Z)-4'-[[4,4-ジフルオロ-5-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチリデン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド2塩酸塩143mgを得た。

融点: 159-162℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) : 2.15-2.65 (計2H), 2.83 (3H, s), 3.10-3.95



(計 8 H), 4.17 (1 H, m), 4.56 (1 H, m), 6.40  
 (1 H, m), 6.82 (1 H, m), 7.01 (2 H, m), 7.21  
 (1 H, m), 7.24-7.60 (計 13 H), 10.34 (1 H, s),  
 11.55 (1 H, m)

MS  $m/z$  (FAB) : 607 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 81)

(Z)-2-[1-[4-(2-ビフェニルカルボニルアミノ)  
 ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒド  
 ロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]エタノール 220  
 mg 及びトリエチルアミン 0.117 ml を塩化メチレン 10 ml に  
 溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド 0.036 ml を滴下した。  
 30 分後、N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml を加え、低沸点  
 溶媒を留去した後、ピロリジン 0.350 ml を加え 90 °C で一夜攪  
 拌した。溶媒を留去し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ク  
 ロロホルムで抽出し、無水炭酸カリウムにて乾燥した。溶媒を留去  
 して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、  
 クロロホルム-メタノール (95 : 5, v/v) 溶出部より遊離塩  
 基 158 mg を得た。次いで本品をメタノールに溶解し、4 規定塩  
 酸酢酸エチル溶液を加え塩酸塩とした後、減圧にて溶媒を留去した。  
 得られた残渣をアセトニトリル-ジエチルエーテルから再結晶し、  
 (Z)-4'-[[4,4-ジフルオロ-5-[2-(1-ピロリ  
 ジニル)エチリデン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1  
 -ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズ  
 アニリド塩酸塩 61 mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS 内部標準) :  
 1.82-2.12 (計 4 H), 2.15-2.70 (2 H, s), 3.05

- 3.75 (計7H), 4.25-4.70 (1H, m), 6.27 (1H, m), 6.70-6.90 (1H, m), 6.97-7.60 (計14H), 10.20-10.50 (計2H)

MS  $m/z$  (FAB) : 578 ( $M^+ + 1$ )

(参考例10)

[(3-ジメチルアミノ)プロピル]トリフェニルホスホニウム  
ブロミド2.11gをトルエン30mlに懸濁し、0.5規定ポタシウムヘキサメチルジシラジドトルエン溶液9.85mlを滴下し、室温にて1時間攪拌した。次いで1-(4-アミノベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-オン624mgのトルエン-ジメトキシエタン混合溶媒30mlを滴下し、10時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(97:3, v/v)溶出部より(E)-4'-[[5-(3-ジメチルアミノプロピリデン)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン697mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
1.89-2.50 (計6H), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.78 (1H, m), 5.01 (1H, m), 6.34 (1H, m), 6.38 (2H, d), 6.75 (1H, d), 7.01 (2H, d), 7.09 (1H, t), 7.22 (1H, t), 7.26 (1H, d)

MS  $m/z$  (EI) : 385 ( $M^+$ )

(実施例82)

(E) - 1 - (4 - アミノベンゾイル) - 5 - (3 - ジメチルアミノプロピリデン) - 4, 4 - ジフルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 690 mg 及び o - フェニル安息香酸 430 mg を用い参考例 8 と同様にして遊離塩基 520 mg を合成した。ついで遊離塩基 340 mg を、クロロホルムに溶解し、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え溶媒を留去し、これにヘキサンを加え (E) - 4' - [ [4, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - ジメチルアミノプロピリデン) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド塩酸塩 111 mg を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準) : 2.29 - 3.28 (計 12 H), 4.93 (1 H, m), 6.19 (1 H, m), 6.79 - 7.58 (計 17 H), 7.78 (1 H, m), 12.82 (1 H, m)

MS m/z (FAB) : 566 (M<sup>+</sup> + 1)

#### (実施例 83)

(Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (2 - フェニルベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸 300 mg 及び 4 - ピペリジノピペリジン 79 mg を用い、実施例 11 と同様の操作により塩酸塩とした。これをエタノール - 酢酸エチルより再結晶を行ない、(Z) - 4' - [ [4, 4 - ジフルオロ - 5 - [ [N - メチル - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) カルバモイル] メチレン] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド塩酸塩 212 mg を無色結晶として得た。

融点：230℃以上

元素分析値 ( $C_{42}H_{42}N_4O_3F_2 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

|     | C%    | H%   | N%   | Cl%  | F%   |
|-----|-------|------|------|------|------|
| 計算値 | 67.06 | 6.16 | 7.45 | 4.17 | 5.05 |
| 実験値 | 67.14 | 6.15 | 7.41 | 4.65 | 4.84 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :

1.32-1.94 (計7H), 2.16 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.98-3.46 (計6H), 4.03 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.84 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.81 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.16-7.59 (計14H), 10.34 (1H, s), 10.53 (1H, m)

MS  $m/z$  (FAB) : 689 ( $M^+ + 1$ )

(実施例84)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸193mg及び1-メチル-(4-メチルアミノ)ピペリジン0.078mlを用い、実施例11と同様の操作により塩酸塩とした。これをエタノール-ジエチルエーテルより再結晶を行ない、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジル)カルバモイル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩80mgを無色無定形固体として得た。

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :

2.65-3.54 (計11H), 2.65 (1.2H, br), 2.74

(1.8 H, br), 2.75 (1.2 H, s), 2.91 (1.8 H, s),  
 3.94 (0.4 H, m), 4.49 (0.6 H, m), 4.83 (1 H, m),  
 6.77-6.90 (計2 H), 7.02 (2 H, m), 7.16-7.62  
 (計14 H), 10.19 (0.4 H, s), 10.30-10.42  
 (1.6 H, m)

MS  $m/z$  (FAB) : 648 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 85)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベン  
 ゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1  
 H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 220 mg 及び 3-  
 アミノキヌクリジン 77 ml を用い、実施例 11 と同様の操作によ  
 り塩酸塩とした。これをエタノール-ジエチルエーテルより再結晶  
 を行ない、(±) - (Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5-  
 [[N-(3-キヌクリジニル)カルバモイル]メチレン]-2,  
 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]  
 カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩 108 mg を無  
 色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準) :  
 1.75 (1 H, m), 1.89 (1 H, m), 1.98-2.15 (計2  
 H), 2.27-2.70 (計2 H), 2.95-3.45 (計6 H),  
 3.64 (1 H, m), 4.18 (1 H, m), 4.86 (1 H, m),  
 6.58 (1 H, s), 6.77 (1 H, m), 7.01 (2 H, m),  
 7.17 (1 H, m), 7.25-7.60 (計13 H), 8.70 (1 H,  
 m), 10.12 (1 H, m), 10.31 (1 H, m)

MS  $m/z$  (FAB) : 647 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 86)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 300 mg を用い、実施例 11 と同様の操作により塩酸塩とした。これをエタノール-ジエチルエーテルより再結晶を行ない、(Z) - 4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[(4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(2-メチルフェニル)ベンズアニリド塩酸塩 264 mg を無色結晶として得た。

融点：210℃以上

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS 内部標準) :  
1.38-1.78 (計 2H), 2.06 (3H, s), 2.10 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.71 (6H, s), 2.95-3.22 (計 2H), 3.43 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.51 (1H, m), 4.83 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.80 (1H, m), 6.99 (2H, m), 7.06-7.41 (計 9H), 7.43-7.62 (計 4H), 10.23 (1H, s), 10.66 (1H, m)

MS (FAB) : 663 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例 87)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 230 mg 及び 4-ジメチルアミノピペリジン 0.083 ml を用い、実施例 11 と同様の方法により塩酸塩とした。これをエタノール-ジ

イソプロピルエーテルより再結晶を行ない、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[[ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル]-2-メチルベンズアニリド塩酸塩 187mg を無色結晶として得た。

融点: 204-206°C

元素分析値 (C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub>·HCl·2H<sub>2</sub>Oとして)

|     | C%    | H%   | N%   | Cl%  | F%   |
|-----|-------|------|------|------|------|
| 計算値 | 61.95 | 6.27 | 8.50 | 5.38 | 5.76 |
| 実験値 | 61.99 | 6.34 | 8.21 | 5.40 | 5.68 |

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準):

1.40-1.80 (計2H), 2.09 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.71 (6H, s), 2.98-3.21 (計2H), 4.06 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.89 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.85 (1H, d), 7.09 (2H, d), 7.20 (1H, t), 7.25-7.44 (計5H), 7.52 (1H, d), 7.58 (2H, d), 10.39 (1H, s), 10.72 (1H, m)

MS m/z (EI): 587 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例 88)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 230mg 及び 4-ピペリジノピペリジン 97.5ml を用い、実施例 1 と同様の方法により塩酸塩とした。これをエタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルより再結晶を行ない、(Z)-4'-[[4,

4-ジフルオロ-5-[[ (4-ピペリジノピペリジノ) カルボニル] メチレン] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-メチルベンズアニリド塩酸塩 166mg を無色結晶として得た。

融点: 194-196°C

元素分析値 ( $C_{37}H_{40}N_4O_3F_2 \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$ )

|     | C%    | H%   | N%   | Cl%  | F%   |
|-----|-------|------|------|------|------|
| 計算値 | 63.89 | 6.46 | 8.05 | 5.10 | 5.46 |
| 実験値 | 63.82 | 6.53 | 7.87 | 5.26 | 5.37 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準):  
 1.32-1.94 (計7H), 2.15 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.43 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.02-3.49 (計6H), 4.05 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.85 (1H, m), 7.09 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.25-7.34 (計3H), 7.35 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.58 (2H, d), 10.39 (2H, m)  
 MS  $m/z$  (FAB): 627 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 89)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1- [4- (2-メトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 300mg を用い、実施例 11 と同様の方法により塩酸塩とした。これをエタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶を行ない、(Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5- [[ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1



H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-メトキシ  
ベンズアニリド塩酸塩 270mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準) :  
1.42-1.78 (計 2H), 2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.72 (6H, s), 2.99-3.22 (計 2H), 3.43 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.04 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.83 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.83 (1H, m), 7.02-7.21 (計 5H), 7.31 (1H, t), 7.44-7.62 (計 5H), 10.19 (1H, s), 10.56 (1H, m)

MS (FAB) : 603 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例 90)

(Z)-[1-[4-(2-エトキシベンゾイル)アミノ]ベン  
ゾイル-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1  
H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 300mg を用い、  
実施例 11 と同様の方法により塩酸塩とした。これをエタノール-  
ジエチルエーテルより再結晶を行ない、(Z)-4'-[[4,4-  
ジフルオロ-5-[[ (4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニ  
ル]メチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベン  
ズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-エトキシベンズアニリ  
ド塩酸塩 199mg を無色無定形固体として得た。

融点 : 181-186°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準) :  
1.35 (3H, s), 1.40-1.80 (計 2H), 2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.95-3.54 (計 3H), 4.06

(1H, m), 4.15 (2H, q), 4.53 (1H, m), 4.86  
(1H, m), 6.81 (1H, s), 6.84 (1H, m), 7.02  
-7.21 (計4H), 7.31 (1H, t), 7.44-7.62 (計4H),  
10.20 (1H, s), 10.76 (1H, m)

MS (FAB) : 617 ( $M^+ + 1$ )

(実施例91)

(Z) - [1 - [4 - (2-エトキシベンゾイル) アミノ] ベン  
ゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1  
H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸300mgを用い、  
実施例11と同様の方法により塩酸塩とした。これをエタノール-  
ジエチルエーテルより再結晶を行ない、(Z)-4'-[[4, 4-  
ジフルオロ-5-[N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバ  
モイル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-  
ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-エトキシベンズア  
ニリド塩酸塩157mgを無色無定形固体として得た。

融点: 140-144°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :  
1.36 (3H, s), 2.29-2.80 (計2H), 2.80 (6H,  
s), 2.97-3.24 (計3H), 3.53 (2H, m), 4.15  
(2H, q), 4.89 (1H, m), 6.56 (1H, s), 6.80  
(1H, m), 7.02-7.21 (計5H), 7.29 (1H, t),  
7.37 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.55 (2H, d),  
7.63 (1H, d), 8.69 (1H, t), 10.19 (1H, s),  
10.61 (1H, m)

MS (FAB) : 577 ( $M^+ + 1$ )

(実施例92)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル 240 mg を用い、実施例 11 と同様の方法により塩酸塩とした。これをエタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶を行ない、(Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5-[[ (4-ジメチルアミノ)ピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-イソプロポキシベンズアニリド塩酸塩 191 mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS 内部標準) :  
 1.31 (6H, d), 1.40-1.80 (計 2H), 2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.72 (6H, s), 2.99-3.22 (計 2H), 3.43 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.04 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.73 (1H, m), 4.86 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.84 (1H, m), 6.98-7.36 (計 5H), 7.31 (1H, m), 7.42-7.70 (計 5H), 10.19 (1H, s), 10.77 (1H, m)

MS (FAB) : 631 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 93)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 240 mg を用い、実施例 11 と同様の方法により塩酸塩とした。これをエタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶を行ない、(Z) - 4'

— [[4, 4-ジフルオロ-5-[[N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-イソプロポキシベンズアニリド塩酸塩 157mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準) :  
 1.32 (6H, d), 2.24-2.80 (計2H), 2.80 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.95-3.24 (計3H), 3.52 (2H, m), 4.73 (1H, m), 4.91 (1H, m), 6.58 (1H, s), 6.80 (1H, m), 7.01-7.41 (計7H), 7.42-7.58 (計3H), 7.65 (1H, d), 8.66 (1H, t), 10.18 (1H, s), 10.36 (1H, m)

MS (FAB) : 591 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例94)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(3-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 300mg 及び 4-ジメチルアミノピペリジン 0.134ml を用い、実施例11と同様の方法により塩酸塩とした。これをエタノール-ジイソプロパノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶を行ない、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[[ (4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-3-メトキシベンズアニリド塩酸塩 270mg を得た。

融点 : 178-182°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準) :

1.38-1.80 (計2H), 2.10 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.71 (6H, s), 2.98-3.23 (計2H), 3.44 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.06 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.88 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, m), 7.06-7.24 (計4H), 7.31 (1H, t), 7.38-7.56 (計4H), 7.63 (2H, m), 10.33 (1H, s), 10.81 (1H, m)

MS (FAB) : 603 ( $M^+ + 1$ )

(実施例95)

(Z) - [1 - [4 - (2-クロロベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸788mg及び4-ジメチルアミノピペリジン0.134mlを用い、実施例11と同様の方法により塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化して、(Z) - 2-クロロ-4' - [ [4, 4-ジフルオロ-5 - [ [ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド塩酸塩172mgを得た。

融点: 181-186°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準) :  
1.40-1.80 (計2H), 2.09 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.71 (6H, s), 2.95-3.22 (計2H), 3.43 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.85 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.41-7.63 (計7H), 10.61 (1H, m)

MS (FAB) : 607, 609 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 96)

(Z) - [1 - [4 - (3-クロロベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 4, 4-ジフルオロ - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H - 1-ベンズアゼピン - 5-イリデン] 酢酸 300 mg 及び 4-ジメチルアミノピペリジン 0.134 ml を用い、実施例 11 と同様の方法により塩酸塩とし、イソプロパノール-ジエチルエーテルから結晶化して、(Z) - 3-クロロ - 4' - [[4, 4-ジフルオロ - 5 - [[(4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H - 1-ベンズアゼピン - 1-イル] カルボニル] ベンズアニリド塩酸塩 140 mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準) :

1.40 - 1.80 (計 2H), 2.08 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.02 - 3.22 (計 2H), 3.44 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.54 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, m), 7.06 - 7.22 (計 3H), 7.31 (1H, t), 7.48 - 7.69 (計 5H), 7.86 (1H, d), 7.95 (1H, s), 10.22 (1H, m), 10.43 (1H, s)

MS (FAB) : 607, 609 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 97)

(Z) - 4, 4-ジフルオロ - [1 - [4 - (2-ニトロベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ - 1H - 1-ベンズアゼピン - 5-イリデン] 酢酸 350 mg を用い、実

施例 11 と同様の方法により塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化して、(Z)-4'-[[4,4-ジフルオロ-5-[[ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル]-2-ニトロベンズアニリド塩酸塩 1.88 g を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) :  
 1.40-1.80 (計 2H), 2.10 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.02-3.24 (計 2H), 3.40 (1H, m), 4.05 (2H, m), 4.53 (1H, m), 4.88 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.86 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.32 (1H, t), 7.52 (2H, m), 7.74-7.78 (計 2H), 7.86 (1H, t), 8.14 (1H, dd), 10.76 (1H, m), 10.80 (1H, s)

MS (FAB) : 618 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例 98)

(Z)-[1-[4-(2-アミノベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 340 mg を用い、実施例 11 と同様の方法により (Z)-2-アミノ-4'-[[4-ジフルオロ-5-[[ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド 372 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) :

1.39-1.57 (計2H), 1.86 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.10-2.80 (計4H), 3.00-3.42 (計2H), 3.97 (1H, m), 5.01 (1H, m), 5.47 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.66-6.77 (計3H), 7.06-7.70 (計5H), 7.35-7.50 (計4H), 8.01 (1H, m)

MS (FAB) : 588 ( $M^+ + 1$ )

(実施例99)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸380mgを用い、実施例11と同様の方法により(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[[4-(4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル)ベンズアニリド309mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) : 1.42-1.59 (計2H), 1.91 (2H, m), 2.18-2.80 (計2H), 2.29 (6H, s), 2.39 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.70 (2H, m), 7.06-7.18 (計4H), 7.22 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.55-7.66 (計2H), 8.35 (1H, d-d)

MS (FAB) : 666 ( $M^+ + 1$ )

(実施例100)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(1H-1,



2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 300 mg 及び 4-ジメチルアミノピペリジン 0.156 ml を用い、実施例 11 と同様の方法により塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化して、(Z)-4'-[[[4, 4-ジフルオロ-5-[[[4-ジメチルアミノピペリジン) カルボニル] メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル]-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンズアニリド塩酸塩 243 mg を得た。

融点: 190-193°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準): 1.38-1.80 (計 2H), 2.09 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.96-3.21 (計 2H), 3.44 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.86 (1H, m), 6.75 (1H, s), 6.83 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.29 (1H, t), 7.42 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.59-7.74 (計 4H), 8.07 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.51 (1H, s), 10.81 (1H, m)  
MS (FAB): 640 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例 101)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 300 mg 及びメチルアミン塩酸塩 115 mg

を用い、実施例 11 と同様の方法により反応を行ない、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化して、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-(N-メチルカルバモイルメチレン)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンズアニリド 190 mg を得た。

融点: 210°C 以上

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準): 2.41 (1H, m), 2.94 and 2.95 (計 3H each s), 2.96 (1H, m), 3.23 (1H, m), 4.96 (1H, m), 6.36 (1H, s), 6.57 (1H, d), 6.70 (2H, m), 7.00-7.16 (計 4H), 7.22-7.32 (計 2H), 7.35-7.70 (計 4H), 8.02 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.78 (1H, m)

MS (FAB): 543 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例 102)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 100 mg 及びイソプロピルアミン 56 mg を用い、実施例 11 と同様の方法により (Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-(N-イソプロピルカルバモイルメチレン)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアニリド 233 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準):

1.22 (6H, d), 2.15-2.70 (計2H), 3.29 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.80 (1H, m), 6.01 (1H, m), 6.30 (1H, s), 6.66 (1H, m), 7.00-7.38 (計10H), 7.40-7.62 (計3H), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d)

MS (FAB) : 570 ( $M^+ + 1$ )

(実施例103)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸1.0g及びアンモニア水5mlを用い、実施例11と同様の方法により(Z)-4'-[(5-カルバモイルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4, 4-ジフルオロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアニリド683mgを得た。

融点: 290℃以上

元素分析値 ( $C_{31}H_{27}N_5O_3F_2 \cdot 0.3H_2O$ )

|     | C%    | H%   | N%    | F%   |
|-----|-------|------|-------|------|
| 計算値 | 66.37 | 4.96 | 12.48 | 6.77 |
| 実験値 | 66.35 | 4.97 | 12.53 | 6.70 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準):

1.04 (3H, t), 2.40 (2H, q), 3.06 (1H, br), 4.87 (1H, br), 6.48 (1H, s), 10.39 (1H, d)

MS (FAB) : 556 ( $M^+ + 1$ )

(実施例104)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸0.5g及び40%メチルアミン水溶液を用い、実施例11と同様の方法により(Z)-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4'-[(5-N-メチルカルバモイルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4, 4-ジフルオロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド425mgを得た。

融点：290℃以上

元素分析値(C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub>)

|     | C%    | H%   | N%    | F%   |
|-----|-------|------|-------|------|
| 計算値 | 67.48 | 5.13 | 12.30 | 6.67 |
| 実験値 | 67.19 | 5.30 | 12.32 | 6.61 |

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) :  
 1.04 (3H, s), 2.38 (2H, q), 2.65 (1H, br),  
 3.04 (1H, br), 4.88 (1H, br), 6.50 (1H, s),  
 8.20 (1H, m), 10.38 (1H, s)

MS (FAB) : 570 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例105)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-[2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸0.5g及びシクロプロピルアミン0.074mlを用い、実施例11と同様の方法により(Z)-2-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4'-[(5-N-メチルカ

ルバモイルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4, 4-ジフルオロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) カルボニル] ベンズアニリド 325mgを得た。

融点: 260°C以上

元素分析値 ( $C_{34}H_{31}N_5O_3F_2$ )

|     | C%    | H%   | N%    | F%   |
|-----|-------|------|-------|------|
| 計算値 | 68.56 | 5.25 | 11.76 | 6.38 |
| 実験値 | 68.48 | 5.35 | 11.80 | 6.35 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準):  
 0.46 (2H, m), 0.67 (2H, m), 1.04 (3H, t),  
 2.40 (2H, q), 3.04 (1H, br), 4.87 (1H, br),  
 6.48 (1H, s), 8.35 (1H, d), 10.38 (1H, s)

MS (FAB): 570 ( $M^+ + 1$ )

(実施例106)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-メチルフェニル)アセチルアミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 280mg及び4-ジメチルアミノピペリジン 0.152mlを用い、実施例11と同様の方法により塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化して、(Z)-N-[4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[[4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]フェニル-2-メトキシフェニルアセタミド塩酸塩 173mgを得た。

融点: 186-191°C

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準):

1.39-1.77 (計2H), 2.07 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.41 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.97-3.21 (計2H), 3.42 (1H, m), 3.66 (2H, s), 4.04 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.04 (2H, m), 7.08-7.25 (計5H), 7.28 (1H, t), 7.44 (2H, m), 7.50 (1H, m), 10.33 (1H, s), 10.48 (1H, m)

MS (FAB) : 601 ( $M^+ + 1$ )

(実施例107)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-メトキシフェニル)アセチルアミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸280mg及び4-ジメチルアミノピペリジン0.152mlを用い、実施例11と同様の方法により塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化して、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[[4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-3-メチルピロール-2-カルボキサミド塩酸塩230mgを得た。

融点: 183-188°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準):  
1.40-1.80 (計2H), 2.09 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.70 (6H, s), 2.98-3.21 (計2H), 3.43 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.05 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.87

(1H, m), 6.77 (1H, s), 6.81 (1H, m), 6.88 (1H, t), 6.96 (1H, d), 7.03 (2H, m), 7.13-7.32 (計5H), 7.42-7.51 (計3H), 10.21 (1H, s), 10.73 (1H, m)

MS (FAB) : 617 ( $M^+ + 1$ )

(実施例108)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸300mg及び4-ジメチルアミノピペリジン0.124mlを用い、実施例11と同様の方法により塩酸塩としイソプロパノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化して、(Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5-[[ (4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-トリフルオロメチルベンズアニリド塩酸塩270mgを無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :  
 1.40-1.85 (計2H), 2.10 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.70 (6H, s), 2.95-3.22 (計2H), 3.43 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.88 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.86 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.21 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.53 (3H, m), 7.66-7.80 (計3H), 7.83 (1H, d), 10.68 (1H, s), 10.85 (1H, m)  
 MS (FAB) : 641 ( $M^+ + 1$ )

## (実施例 109)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(1-ナフチルカルボニル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 260 mg 及び 4-ジメチルアミノピペリジン 0.112 ml を用い、実施例 11 と同様の方法により塩酸塩としエタノール-エーテルから再結晶して、

(Z) - N - [4' - [[4, 4-ジフルオロ-5-[[ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] フェニルナフタレン-1-カルボキサミド塩酸塩 180 mg を得た。

融点: 196-201°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準):  
 1.36-1.81 (計 2H), 2.10 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.71 (6H, s), 3.04-3.22 (計 2H), 3.44 (1H, m), 4.07 (1H, s), 4.54 (1H, m), 4.89 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.88 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.22 (1H, t), 7.33 (1H, t), 7.50-7.76 (計 7H), 8.00-8.16 (計 3H), 10.68 (1H, s), 10.76 (1H, m)

MS (FAB): 623 (M<sup>+</sup>+1)

## (実施例 110)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(1-メチルピロリル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 300 mg 及び 4-ジメチルアミノピペリジン 0.142 ml を用い、実施例 11 と同様の方法に



より塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化して、  
 (Z)-N-[4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[[ (4-ジ  
 メチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン]-2, 3, 4,  
 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボ  
 ニル] フェニル-1-メチルピロール-2-カルボキサミド塩酸塩  
 233mgを得た。

融点: 195-198°C

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準):  
 1.40-1.80 (計2H), 2.42 (2H, m), 2.67 (1H,  
 m), 2.72 (6H, s), 2.96-3.23 (計2H), 3.43  
 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.06 (1H, m), 4.53  
 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.07 (1H, t), 6.79  
 (1H, s), 6.83 (1H, m), 7.00 (2H, d), 7.06  
 (2H, m), 7.18 (1H, t), 7.30 (1H, t), 7.51  
 (1H, d), 7.55 (2H, m), 9.82 (1H, s), 10.4  
 2 (1H, m)

MS (FAB): 576 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例111)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-2-(3-メチル-2  
 -チエニル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
 -1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸300mg及び  
 4-ジメチルアミノピペリジン0.137mlを用い、実施例11と  
 同様の方法により塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルから  
 結晶化して、(Z)-N-[4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-  
 [[ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン]-  
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-

イル] カルボニル] フェニル-3-メチルチオフエン-2-カルボキサミド塩酸塩 237mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準) :  
 1.38-1.79 (計2H), 2.10 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.42 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.98-3.23 (計2H), 3.43 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.85 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.08 (2H, m), 7.19 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.53 (3H, m), 7.66 (1H, d), 10.07 (1H, s), 10.81 (1H, m)

MS (FAB) : 593 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(実施例112)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(3-メチル-2-チエニル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸メチル 250mg 及びメチルアミン塩酸塩 175mg を用い、反応中析出する結晶を濾取し、水及びジクロルメタンで洗浄し (Z)-N-[4-[4, 4-ジフルオロ-5-(N-メチルカルバモイルメチレン)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]フェニル]-3-メチルチオフエン-2-カルボキサミド塩酸塩 113mg を得た。

融点 : 277-279°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準) :  
 2.37 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.66 (3H, d), 2.75 (1H, m), 3.07 (1H, m), 4.89 (1H, m),

6.48 (1H, s), 6.76 (1H, m), 7.01 (1H, d),  
7.05-7.20 (計3H), 7.27 (1H, t), 7.34 (1H,  
d), 7.50 (2H, d), 7.66 (1H, d), 8.24 (1H,  
s), 10.00 (1H, s)

MS (FAB) : 496 ( $M^+ + 1$ )

(実施例113)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1 - [4 - (3-メチル-2-フリル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸320mg及び4-ジメチルアミノピペリジン0.188mlを用い、実施例11と同様の方法により塩酸塩へと変換後、エタノールから再結晶し、(Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5 - [[ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 3-メチルピロール-2-カルボキサミド塩酸塩176mgを得た。

融点: 170-174°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :  
1.42-1.82 (計2H), 2.10 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.70 (3H, d), 2.98-3.30 (計2H), 3.44 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.79 (1H, s), 6.84 (1H, m), 7.07 (2H, m), 7.18 (1H, t), 7.28 (1H, t), 7.52 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.78 (1H, d), 10.13 (1H, s), 11.00 (1H, m)

MS (FAB) : 577 ( $M^+ + 1$ )

## (実施例 114)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 300 mg 及び 4-ジメチルアミノピペリジン 0.158 ml を用い、実施例 11 と同様の方法により塩酸塩を得た。これをイソプロパノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化して、(Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5-[[ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2, 3-ジメトキシフェニルベンズアニリド塩酸塩 252 mg を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準) :  
1.40-1.80 (計 2H), 2.09 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.00-3.22 (計 2H), 3.44 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.06 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.85 (1H, m), 7.04-7.23 (計 6H), 7.31 (1H, t), 7.51-7.60 (計 3H), 10.33 (1H, s), 10.48 (1H, m)

MS (FAB) : 633 ( $M^+ + 1$ )

## (実施例 115)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 280 mg 及びメチルアミン塩酸塩 181 mg を用い、実施例 11 と同様の方法に

より得た生成物をエタノールより結晶化して、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-(N-メチルカルバモイルメチレン)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2, 3-ジメトキシフェニルベンズアニリド 215mgを得た。

融点: 242-243°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準):  
2.36 (1H, m), 2.66 (3H, d), 3.06 (1H, m),  
3.76 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.90 (1H, m),  
6.50 (1H, s), 6.78 (1H, m), 7.03-7.21 (計6H),  
7.27 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.54 (2H, d), 8.25 (1H, m), 10.30 (1H, s)

MS (FAB): 536 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例116)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2, 6-ジメトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 250mg及び4-ジメチルアミノピペリジン0.131mlを用い、実施例11と同様の方法により塩酸塩を得た。これをエタノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化して、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[[4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2, 6-ジメトキシフェニルベンズアニリド塩酸塩 181mgを無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準):  
1.40-1.80 (計2H), 2.10 (2H, m), 2.42 (2H,

m), 2.68 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.95-3.23 (計2H), 3.45 (1H, m), 3.73 (6H, s), 4.05 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.71 (2H, d), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.36-7.38 (計2H), 7.53 (3H, m), 10.31 (1H, s), 10.83 (1H, m)

MS (FAB) : 633 ( $M^+ + 1$ )

(実施例117)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(1-フェニルシクロペンチルカルボニル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸280mg及び4-ジメチルアミノピペリジン0.145mlを用い、実施例11と同様の方法により塩酸塩を得た。これをエタノール-ジエチルエーテルから結晶化して、(Z)-N-[4-[4, 4-ジフルオロ-5-[[(4-ジメチルアミノピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]フェニル-1-フェニルシクロペンタンカルボキサミド塩酸塩280mgを得た。

融点: 210℃以上

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準):  
1.40-1.74 (計6H), 1.88 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.59 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.70 (6H, s), 2.99-3.23 (計2H), 3.42 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.83 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.79 (1H, m), 7.00

(2H, m), 7.12-7.46 (計9H), 7.49 (1H, d),  
9.25 (1H, s), 10.76 (1H, m)

MS (FAB) : 641 ( $M^+ + 1$ )

(実施例118)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(1-フェニルシクロペンチルカルボニル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸318mg及びメチルアミン塩酸塩202mgを用い、実施例11と同様の方法により得た生成物をエタノール-ジエチルエーテルより結晶化して、(Z) - N-[4-[ [4, 4-ジフルオロ-5-(N-メチルカルバモイルメチレン) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] フェニル-1-フェニルシクロペンタンカルボキサミド145mgを得た。

融点: 228-230°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :  
1.50-1.70 (計4H), 1.89 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.65 (3H, d), 2.70 (1H, m), 3.04 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, s), 6.71 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.10 (1H, t), 7.20-7.45 (計9H), 8.22 (1H, m), 9.18 (1H, s)

MS (FAB) : 536 ( $M^+ + 1$ )

(実施例119)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-ピペリジノベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸300mg及び4-

ジメチルアミノピペリジン 106 mg を用い、実施例 11 と同様の方法により塩酸塩とし、イソプロパノール-ジエチルエーテル (Z) - 4' - [ [4, 4-ジフルオロ-5 - [ (4-ジメチルアミノピペリジノ) カルボニル] メチレン] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 3-メチルピロール-2-カルボキサミド塩酸塩 250 mg を得た。

融点: 175 - 180 °C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) :  
 1.40 - 1.80 (計 8 H), 2.12 (2 H, m), 2.43 (2 H, m), 2.65 (1 H, m), 2.69 (6 H, br), 2.85 - 3.33 (計 6 H), 3.45 (1 H, m), 4.07 (1 H, m), 4.53 (1 H, m), 4.88 (1 H, m), 6.82 (1 H, s), 6.85 (1 H, m), 7.07 - 7.20 (計 3 H), 7.24 - 7.41 (計 2 H), 7.44 - 7.75 (計 5 H), 7.90 (1 H, m), 11.10 (1 H, m), 11.53 (1 H, m)

MS (FAB) : 656 (M<sup>+</sup>)

(実施例 120)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1 - [4 - (2, 6-ジメチルピロール-1-イル) ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 240 mg 及びイソプロピルアミン 128 mg を用い、実施例 11 と同様の方法により (Z) - 4' - [ [4, 4-ジフルオロ-5 - (N-イソプロピルカルバモイル) カルボニルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2 - (2, 5-ジメチルピロール-1-イル) ベンズアニリド 184 mg を得た。



元素分析値 ( $C_{27}H_{23}N_3O_3F_2$ )

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 65.98 | 4.72 | 8.55 | 7.73 |
| 実験値 | 65.73 | 4.74 | 8.42 | 7.73 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in  $CDCl_3$ , TMS内部標準) :  
 1.24 (6H, d), 1.95 (6H, s), 2.23-2.72 (計2H), 3.31 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.83 (1H, m), 5.01 (1H, m), 5.76 (1H, m), 6.08 (2H, s), 6.34 (1H, m), 6.68 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.04-7.19 (計5H), 7.23 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.62 (2H, m), 8.34 (1H, dd)

MS (FAB) : 596 ( $M^+ + 1$ )

(実施例121)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸539mg及びアンモニア水0.3mlを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。反応中に析出した結晶を水およびジエチルエーテルにて洗浄を行ない、(Z)-4'-[(5-カルバモイルメチレン-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド493mgを得た。

元素分析値 ( $C_{32}H_{25}N_3O_3F_2 \cdot 0.1 H_2O$ )

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 71.23 | 5.04 | 7.79 | 7.04 |
| 実験値 | 71.12 | 4.92 | 7.68 | 6.89 |

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
2.37 (1H, br), 2.64 (1H, br), 3.06 (1H, br), 4.87 (1H, br), 6.46 (1H, s), 6.75 (1H, d), 7.78 (1H, s), 10.30 (1H, s)

MS  $m/z$  (FAB) : 538 ( $M^+ + 1$ )

(実施例122)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1 - [4 - (2-フェニルベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H - 1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸500mg及びメチルアミン塩酸塩126mgを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。反応中に析出した結晶を水およびジクロルメタンにて洗浄を行ない、(Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5 - (N-メチルカルバモイルメチレン) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド228mgを得た。

融点 : 265 - 268°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準) :  
2.37 (1H, m), 2.66 (3H, d), 2.72 (1H, m), 3.06 (1H, m), 4.87 (1H, m), 5.76 (1H, s), 6.47 (1H, s), 6.75 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.23 - 7.60 (計13H), 8.22 (1H, m), 10.29 (1H, s)

MS  $m/z$  (FAB) : 552 ( $M^+ + 1$ )

(実施例123)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1 - [4 - (2-フェニルベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H

－1－ベンズアゼピン－5－イリデン] 酢酸500mg及びエチルアミン塩酸塩151mgを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。得られた化合物をエタノールより結晶化を行ない、(Z)－4'－[[5－(N－エチルカルバモイルメチレン)－4, 4－ジフルオロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－1－イル] カルボニル]－2－フェニルベンズアニリド421mgを得た。

融点：264－266℃

元素分析値 (C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub> · 0.6 H<sub>2</sub>O)

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 70.85 | 5.28 | 7.29 | 6.59 |
| 実験値 | 70.76 | 5.20 | 7.26 | 6.49 |

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準) :

1.06 (3H, t), 2.35 (1H, m), 2.67 (1H, m),  
3.15 (2H, m), 4.88 (1H, m), 6.47 (1H, s),  
6.74 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.14 (1H, t),  
7.24－7.58 (計13H), 8.27 (1H, m), 10.28  
(1H, s)

MS m/z (FAB) : 566 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例124)

(Z)－[4, 4－ジフルオロ－1－[4－(2－フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－イリデン] 酢酸500mg及びプロピルアミン110mgを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。得られた化合物をクロロホルム－ヘキサンより結晶化を行ない、(Z)－4'－[[4, 4－ジフルオロ－5－(N－

プロピルカルバモイルメチレン) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド 400 mg を得た。

融点: 255 - 257 °C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) :  
0.87 (3H, t), 1.42 (2H, m), 2.36 (1H, m),  
2.67 (1H, m), 3.09 (3H, m), 4.88 (1H, m),  
6.48 (1H, s), 6.74 (1H, m), 7.02 (2H, m),  
7.14 (1H, t), 7.25 - 7.59 (計 13H), 8.29 (1H, m), 10.29 (1H, s)

MS m/z (FAB) : 580 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例 125)

(Z) - [4, 4 - ジフルオロ - 1 - [4 - (2 - フェニルベンゾイル) アミノ] ベンゾイル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 5 - イリデン] 酢酸 400 mg 及びイソプロピルアミン 66 mg を用い、実施例 11 と同様の方法により反応操作を行なった。得られた化合物をクロロホルム - ジエチルエーテルより結晶化を行ない、(Z) - 4' - [[4, 4 - ジフルオロ - 5 - (N - イソプロピルカルバモイルメチレン) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド 374 mg を得た。

融点: 236 - 238 °C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) :  
1.11 (6H, d), 2.36 (1H, m), 2.64 (1H, m),  
3.94 (1H, m), 4.88 (1H, m), 6.46 (1H, s),  
6.74 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.13 (1H, t),

7.24 - 7.40 (計 8 H), 7.42 - 7.58 (計 4 H), 8.12  
(1 H, d), 10.28 (1 H, s)

MS  $m/z$  (FAB) : 580 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 126)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾ  
イル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H  
-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 539 mg 及びシクロ  
プロピルアミン 0.08 ml を用い、実施例 11 と同様の方法により  
反応操作を行なった。反応中に析出した結晶を水およびジクロルメ  
タンにて洗浄を行ない、(Z) - 4' - [[5-(N-シクロプロ  
ピルカルバモイル)メチレン]-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4,  
5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボ  
ニル]-2-フェニルベンズアニリド 456 mg を得た。

融点 : 246 - 249 °C

元素分析値 ( $C_{35}H_{29}N_3O_3F_2$ )

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 72.78 | 5.06 | 7.27 | 6.58 |
| 実験値 | 72.51 | 5.33 | 7.33 | 6.39 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in  $CDCl_3$ , TMS 内部標準) :  
0.46 (2 H, m), 0.65 (2 H, m), 2.34 (1 H, br),  
3.04 (1 H, br), 4.87 (1 H, br), 6.45 (1 H, s),  
6.73 (1 H, d), 7.10 (2 H, d), 8.35 (1 H, d),  
10.29 (1 H, s)

MS  $m/z$  (FAB) : 578 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 127)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾ

イル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸539mg及びベンジルアミン0.13mlを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。反応中に析出した結晶を水およびジクロルメタンにて洗浄を行ない、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[ (N-ベンジルカルバモイル) メチレン]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド506mgを得た。

融点: 189-192°C

元素分析値 ( $C_{33}H_{31}N_3O_3F_2 \cdot 0.25H_2O$ )

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 74.03 | 5.73 | 6.64 | 6.01 |
| 実験値 | 74.03 | 5.41 | 6.38 | 5.65 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in  $CDCl_3$ , TMS内部標準):  
 2.38 (1H, br), 2.67 (1H, br), 3.05 (1H, br), 4.37 (2H, d), 4.88 (1H, br), 6.57 (1H, br), 6.73 (1H, d), 7.02 (2H, d), 7.14 (1H, t), 8.82 (1H, t), 10.28 (1H, s)  
 MS m/z (FAB): 628 ( $M^+ + 1$ )

(実施例128)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸400mg及びシクロヘキシルアミン148mgを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。得られた化合物をメタノールより結晶化を行ない、(Z)-4'-[[5-(N-シクロヘキシルカルバモイル

メチレン) - 4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド 280mg を得た。

融点: 262-264°C

元素分析値 ( $C_{33}H_{35}N_3O_3F_2$ )

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 73.65 | 5.69 | 6.78 | 6.13 |
| 実験値 | 73.50 | 5.72 | 6.75 | 6.01 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in  $CDCl_3$ , TMS 内部標準):  
 1.07-1.60 (計 6H), 1.73 (2H, m), 2.94-3.60 (計 5H), 4.85 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.80 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.17 (1H, t), 7.24-7.58 (計 13H), 10.31 (1H, s)

MS  $m/z$  (FAB): 619 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 129)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1 - [4 - (2-フェニルベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 500mg 及びジメチルアミン塩酸塩 151mg を用い、実施例 11 と同様の方法により反応操作を行なった。得られた化合物をエタノール-ジエチルエーテルより結晶化を行ない、(Z) - 4' - [[5 - (N, N-ジメチルカルバモイルメチレン) - 4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド 411mg を得た。

融点: 202-203°C

元素分析値 ( $C_{34}H_{29}N_3O_3F_2$ )

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 72.20 | 5.17 | 7.43 | 6.72 |
| 実験値 | 72.18 | 5.17 | 7.47 | 6.63 |

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
 2.25–2.79 (計2H), 3.06 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.22 (1H, m), 4.96 (1H, m), 6.31 (1H, s), 6.66 (1H, m), 6.83–6.95 (計3H), 7.02–7.11 (計3H), 7.23 (1H, t), 7.32–7.50 (計8H), 7.56 (1H, t), 7.84 (1H, d)

MS  $m/z$  (FAB) : 566 ( $M^+ + 1$ )

(実施例130)

(Z) – [4, 4-ジフルオロ-1 – [4 – (2-フェニルベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H – 1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸500mg及びジエチルアミン136mgを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。得られた化合物をジエチルエーテルより結晶化を行ない、(Z) – 4' – [ [5 – (N, N-ジエチルカルバモイルメチレン) – 4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H – 1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] – 2-フェニルベンズアニリド412mgを得た。

融点 : 175–176°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
 1.18 (3H, t), 1.20 (3H, t), 2.27–2.80 (計2H), 3.23 (1H, m), 3.46 (4H, m), 4.98 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.65 (1H, m), 6.93 (3H, m), 6.98–7.02 (計3H), 7.22 (1H, t), 7.32–



7.48 (計8H), 7.55 (1H, t), 7.83 (1H, d)

MS m/z (FAB): 594 ( $M^+ + 1$ )

(実施例131)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸400mg及びピロリジン79mgを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行った。得られた化合物をジクロルメタン-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化を行ない、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[(1-ピロリジニルカルボニル)メチレン-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド292mgを無色無定形固体として得た。

融点: 132-136°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準):

1.60-2.03 (計4H), 2.25-2.80 (計2H), 3.20 (1H, m), 3.43-3.60 (計4H), 4.99 (1H, m), 6.31 (1H, s), 6.65 (1H, m), 6.93 (3H, m), 6.98-7.12 (計3H), 7.22 (1H, t), 7.31-7.47 (計8H), 7.52 (1H, t), 7.84 (1H, d)

MS m/z (FAB): 592 ( $M^+ + 1$ )

(実施例132)

(Z) - [4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸400mg及びピペリジン127mgを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を

行なった。得られた化合物をクロロホルム－ジエチルエーテル－ヘキサンより結晶化を行ない、(Z)－4′－[(4, 4－ジフルオロ－5－ピペリジノカルボニルメチレン－4, 4－ジフルオロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－1－イル)カルボニル]－2－フェニルベンズアニリド289mgを無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :  
1.40－1.60 (計6H), 1.73 (2H, m), 2.94－3.60 (計5H), 4.85 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.80 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.17 (1H, t), 7.24－7.60 (計13H), 10.31 (1H, s)

MS  $m/z$  (FAB) : 605 ( $M^+$ )

(実施例133)

(Z)－[4, 4－ジフルオロ－1－[4－(2－フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－イリデン]酢酸400mg及びモルホリン97mgを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。得られた化合物をイソプロパノール－ジエチルエーテルより結晶化を行ない、(Z)－4′－[(4, 4－ジフルオロ－5－モルホリノカルボニルメチレン－4, 4－ジフルオロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－1－イル)カルボニル]－2－フェニルベンズアニリド324mgを得た。

融点 : 161－165℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準) :  
2.40 (2H, m), 3.07 (1H, m), 3.42－3.60 (計8H), 4.84 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.80 (1H,

m), 7.01 (2H, m), 7.18 (1H, t), 7.27-7.60

(計13H), 10.32 (1H, s)

MS m/z (FAB): 608 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例134)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸500mg及び2-エタノールアミン114mgを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。反応中析出した結晶を濾取し、水及びジクロルメタンで洗浄し、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチレン]-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド420mgを得た。

融点: 262-265°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準):

2.36 (1H, m), 2.68 (1H, m), 3.04 (1H, m),  
3.22 (2H, m), 3.45 (2H, m), 4.71 (1H, m),  
4.88 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.74 (1H, m),  
7.02 (2H, m), 7.16 (1H, t), 7.21-7.60 (計  
13H), 8.35 (1H, t), 10.30 (1H, s)

MS m/z (FAB): 682 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例135)

(Z)-[4, 4-ジフルオロ-1-[4-(2-フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸500mg及び2-メ

トキシエチルアミン 140 mg を用い、実施例 11 と同様の方法により反応操作を行なった。得られた化合物をエタノールより結晶化を行ない、(Z)-4'-[[4,4-ジフルオロ-5-[N-(2-メトキシエチル)カルバモイルメチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド 420 mg を得た。

融点: 230-231°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準):

2.37 (1H, m), 2.69 (1H, m), 3.03 (1H, m),  
3.26 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.38 (2H, m),  
4.89 (1H, m), 6.48 (1H, s), 6.74 (1H, m),  
7.02 (1H, m), 7.13 (1H, t), 7.26-7.59 (計  
13H), 8.46 (1H, t), 10.28 (1H, s)

MS m/z (FAB): 595 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例 136)

(Z)-[1-[4-(2-エトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸 506 mg 及びアンモニア水 0.3 ml を用い、実施例 11 と同様の方法により反応操作を行なった。これを酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化を行ない、(Z)-4'-[(5-カルバモイルメチレン-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-エトキシベンズアニリド 100 mg を無色無定形固体として得た。

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O)

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| C % | H % | N % | F % |
|-----|-----|-----|-----|

|     |       |      |      |      |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 65.36 | 5.09 | 8.17 | 7.38 |
|-----|-------|------|------|------|

|     |       |      |      |      |
|-----|-------|------|------|------|
| 実験値 | 65.24 | 5.13 | 8.12 | 7.22 |
|-----|-------|------|------|------|

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :

1.61 (3H, t), 2.4-2.8 (計2H), 3.34 (1H, m),  
 4.23 (2H, d), 4.86 (1H, d), 5.66 (1H, s),  
 6.14 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.72 (1H, d),  
 6.94 (1H, d), 7.0-7.3 (計5H), 7.38 (1H, d),  
 7.4-7.5 (計3H), 8.24 (1H, d), 10.16 (1H, s)

MS  $m/z$  (FAB) : 506 ( $M^+ + 1$ )

(実施例137)

(Z) - [1 - [4 - (2-エトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾ  
 イル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H  
 -1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸506mg及びメチル  
 アミン塩酸塩135mgを用い、実施例11と同様の方法により反  
 応操作を行なった。これを酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶  
 化を行ない、(Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5 - (N-  
 メチルカルバモイルメチレン) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
 1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-エトキ  
 シベンズアニリド360mgを得た。

融点 : 213-215°C

元素分析値 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2$ )

|     |       |      |      |      |
|-----|-------|------|------|------|
|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
| 計算値 | 67.04 | 5.24 | 8.09 | 7.31 |
| 実験値 | 66.82 | 5.33 | 8.10 | 7.16 |

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :

1.60 (3H, t), 2.38 (1H, d), 2.65 (1H, d),

2.96 (3H, d), 3.31 (1H, d), 4.19 (2H, q),  
 4.87 (1H, d), 6.27 (1H, m), 6.35 (1H, s),  
 6.69 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.0-7.1 (計4H),  
 7.23 (1H, t), 7.4-7.5 (計4H), 8.22 (1H, d),  
 10.15 (1H, s)

MS  $m/z$  (FAB) : 520 ( $M^+ + 1$ )

(実施例138)

(Z) - [1 - [4 - (2-エトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾ  
 イル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H  
 -1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸506mg及びエチル  
 アミン塩酸塩163mgを用い、実施例11と同様の方法により反  
 応操作を行なった。これを酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶  
 化を行ない、(Z) - 2-エトキシ-4' - [[5 - (N-エチル  
 カルバモイルメチレン) - 4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-  
 テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル]  
 ベンズアニリド410mgを得た。

融点 : 197-199°C

元素分析値 ( $C_{30}H_{28}N_3O_4F_2 \cdot 0.1H_2O$ )

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 67.30 | 5.50 | 7.85 | 7.10 |
| 実験値 | 67.01 | 5.64 | 7.93 | 6.83 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in  $CDCl_3$ , TMS内部標準) :

1.24 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.40 (1H, m),  
 2.70 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.44 (2H, q),  
 4.17 (2H, q), 4.88 (1H, m), 6.36 (2H, m),  
 6.68 (1H, d), 6.67 (1H, d), 7.0-7.1 (計4H),

7.23 (1H, t), 7.4-7.5 (計4H), 8.22 (1H, d),  
10.14 (1H, s)

MS m/z (FAB) : 534 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例139)

(Z)-[1-[4-(2-エトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾ  
イル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H  
-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸506mg及びプロピ  
ルアミン0.10mlを用い、実施例11と同様の方法により反応操  
作を行なった。これを酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化を  
行ない、(Z)-4'-[[4, 4-ジフルオロ-5-(N-プロ  
ピルカルバモイルメチレン)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1  
H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-エトキシ  
ベンズアニリド430mgを得た。

融点: 214-216°C

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> · 0.2 H<sub>2</sub>O)

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 67.55 | 5.74 | 7.62 | 6.89 |
| 実験値 | 67.74 | 6.13 | 7.65 | 6.65 |

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :  
0.98 (3H, t), 1.6-1.7 (計5H), 2.40 (1H, m),  
2.66 (1H, m), 3.3-3.4 (計3H, m), 4.18 (2H,  
q), 4.88 (1H, m), 6.36 (2H, br), 6.68 (1H,  
d), 6.89 (1H, d), 7.0-7.1 (計4H), 7.23 (1H,  
t), 7.4-7.5 (計4H), 8.22 (1H, d), 10.15 (1H,  
s)

MS m/z (FAB) : 548 (M<sup>+</sup>+1)

## (実施例 140)

(Z) - [1 - [4 - (2-エトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸 506 mg 及びイソプロピルアミン 0.10 ml を用い、実施例 11 と同様の方法により反応操作を行なった。これを酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化を行ない、(Z) - 4' - [[4, 4-ジフルオロ-5-(N-イソプロピルカルバモイルメチレン)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-エトキシベンズアニリド 450 mg を得た。

融点：230℃以上

元素分析値 ( $C_{31}H_{31}N_3O_4F_2 \cdot 0.1 H_2O$ )

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 67.72 | 5.73 | 7.65 | 6.91 |
| 実験値 | 67.56 | 5.77 | 7.59 | 6.71 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in  $CDCl_3$ , TMS 内部標準) :

1.25 (6H, t), 1.60 (3H, t), 2.37 (1H, m),  
 2.67 (1H, m), 3.33 (1H, m), 4.18 (2H, q),  
 4.25 (1H, m), 4.88 (1H, d), 6.11 (1H, m),  
 6.35 (1H, s), 6.67 (1H, d), 6.89 (1H, d),  
 7.0-7.1 (計4H), 7.23 (1H, t), 7.4-7.5 (計4H),  
 8.22 (1H, d), 10.14 (1H, s)

MS  $m/z$  (FAB) : 548 ( $M^+ + 1$ )

## (実施例 141)

(Z) - [1 - [4 - (2-エトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H



－1－ベンズアゼピン－5－イリデン] 酢酸 506 mg 及びシクロプロピルアミン 0.08 ml を用い、実施例 11 と同様の方法により反応操作を行なった。これを酢酸エチル－ジエチルエーテルより結晶化を行ない、(Z)－4'－[[5－(N－シクロプロピルカルバモイルメチレン)－4, 4－ジフルオロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－1－イル] カルボニル]－2－エトキシベンズアニリド 440 mg を得た。

融点：230℃以上

元素分析値 ( $C_{31}H_{29}N_3O_4F_2 \cdot 0.25H_2O$ )

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 67.69 | 5.41 | 7.64 | 6.91 |
| 実験値 | 67.42 | 5.42 | 7.96 | 6.77 |

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in  $CDCl_3$ , TMS 内部標準) :

0.6－0.7 (計 2H), 0.8－0.9 (計 2H), 1.59 (3H, t),  
2.38 (1H, d), 2.68 (1H, d), 2.85 (1H, m),  
3.28 (1H, d), 4.14 (1H, q), 4.87 (1H, d),  
6.33 (1H, s), 6.6－6.7 (2H, m), 6.83 (1H, d),  
7.0－7.1 (計 4H), 7.22 (1H, t), 7.3－7.4 (計 4H),  
8.20 (1H, d), 10.13 (1H, s)

MS  $m/z$  (FAB) : 546 ( $M^+ + 1$ )

(実施例 142)

(Z)－[1－[4－(2－エトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾイル－4, 4－ジフルオロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－イリデン] 酢酸 506 mg 及びジメチルアミン塩酸塩 163 mg を用い、実施例 11 と同様の方法により反応操作を行なった。これを酢酸エチル－ジエチルエーテルより結

晶化を行ない、(Z)-4'-[[5-(N,N-ジメチルカルバモイルメチレン)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-エトキシベンズアニリド450mgを得た。

融点: 195-198°C

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O)

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 66.41 | 5.57 | 7.74 | 7.00 |
| 実験値 | 66.37 | 5.84 | 7.73 | 6.70 |

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準):  
 1.61 (3H, t), 2.3-2.8 (計2H), 3.04 (3H, s),  
 3.09 (3H, s), 3.28 (1H, m), 4.26 (2H, q),  
 5.04 (1H, m), 6.34 (1H, s), 6.72 (1H, d),  
 6.99 (1H, d), 7.1-7.5 (計9H), 8.25 (1H, d),  
 10.18 (1H, s)

MS m/z (FAB): 534 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例143)

(Z)-[1-[4-(2-エトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸506mg及びジエチルアミン0.13mlを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。これを酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化を行ない、(Z)-4'-[[5-(N,N-ジエチルカルバモイルメチレン)-4,4-ジフルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-エトキシベンズアニリド410mgを得た。

融点：164-165℃

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O)

|     | C%    | H%   | N%   | F%   |
|-----|-------|------|------|------|
| 計算値 | 67.35 | 6.01 | 7.37 | 6.66 |
| 実験値 | 67.56 | 5.98 | 7.43 | 6.63 |

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :

1.21 (6H, t), 1.60 (3H, t), 2.4-2.8 (計2H),  
3.30 (1H, m), 3.67 (4H, q), 4.26 (2H, q),  
5.05 (1H, m), 6.38 (1H, s), 6.71 (1H, d),  
6.98 (1H, d), 7.0-7.3 (計5H), 7.36 (1H, t),  
7.4-7.5 (計3H), 8.24 (1H, d), 10.17 (1H, s)

MS m/z (FAB) : 562 (M<sup>+</sup>+1)

(実施例144)

(Z)-[1-[4-(2-エトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-イリデン]酢酸506mg及びモルホリン0.13mlを用い、実施例11と同様の方法により反応操作を行なった。これを酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化を行ない、(Z)-4'-[(4, 4-ジフルオロ-5-モルホリノカルボニルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-エトキシベンズアニリド470mgを得た。

融点：144-147℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) :

1.61 (3H, t), 2.4-2.8 (計2H), 3.30 (1H, m),  
3.58 (2H, m), 3.74 (6H, m), 4.26 (2H, q),

5.05 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.74 (1H, d),  
6.99 (1H, d), 7.1-7.6 (計9H), 8.25 (1H, d),  
10.17 (1H, s)

MS  $m/z$  (FAB) : 576 ( $M^+ + 1$ )

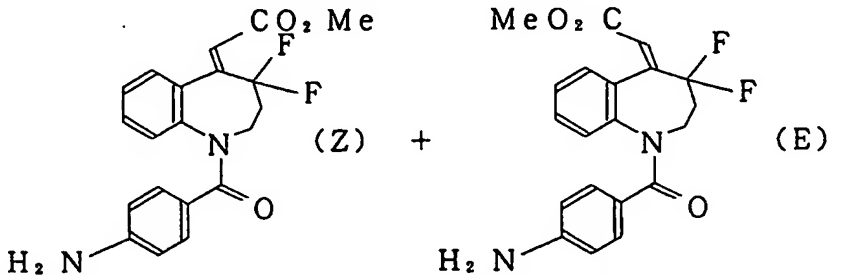
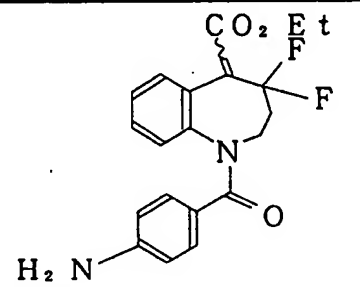
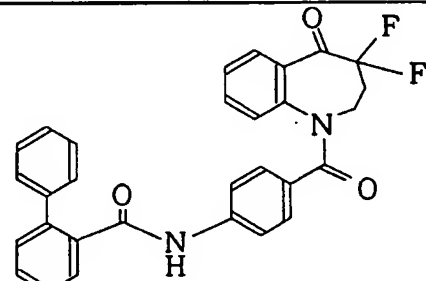
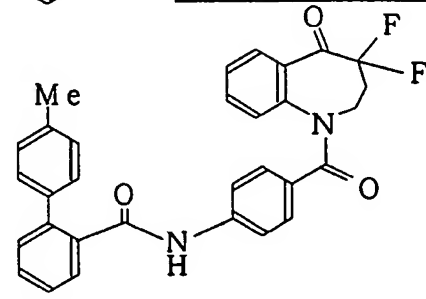
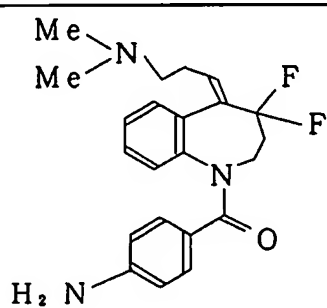
(実施例145)

(Z) - [1 - [4 - (2-エトキシベンゾイル) アミノ] ベンゾ  
イル-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H  
-1-ベンズアゼピン-5-イリデン] 酢酸400mg及びチオモ  
ルホリン163mgを用い、実施例11と同様の方法により反応操  
作を行なった。これをイソプロパノールより結晶化を行ない、(Z)  
-4' - [(4, 4-ジフルオロ-5-チオモルホリノカルボニ  
ルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズア  
ゼピン-1-イル) カルボニル] -2-エトキシベンズアニリド1  
98mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準) :  
1.61 (3H, t), 2.27-2.86 (計6H), 3.26 (1H,  
m), 3.70-4.14 (計4H), 4.26 (2H, q), 5.02  
(1H, m), 6.33 (1H, s), 6.74 (1H, m), 6.99  
(1H, t), 7.07-7.29 (計6H), 7.36 (1H, m),  
7.53 (3H, m), 8.24 (1H, m), 10.17 (1H, s)  
MS  $m/z$  (FAB) : 592 ( $M^+ + 1$ )

以下参考例6～10及び実施例で得られた化合物の構造を表形式  
で示す(表2及び3参照)。

表 2

| 参考例<br>番 号 | 化 学 構 造 式   |
|------------|---|
| 6          |  <p>(Z) + (E)</p> |
| 7          |                    |
| 8          |                   |
| 9          |                  |
| 10         |                 |

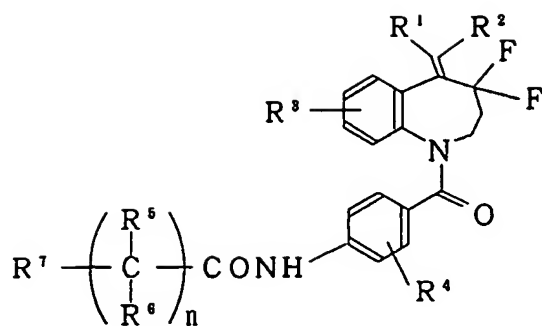


表 3

| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup> | 塩    |
|------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|----------------|------|
| 1          | H                  | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | -              | -              | 0 |                | free |
| 2          | CO <sub>2</sub> Me | H                  | H              | H              | -              | -              | 0 |                | free |
| 3          | H                  | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | -              | -              | 0 |                | free |
| 4          | H                  | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | -              | -              | 0 |                | free |
| 5          | H                  | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | -              | -              | 0 |                | free |

表 3 (続き)

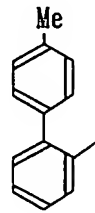
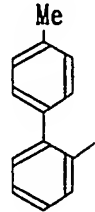
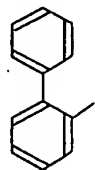
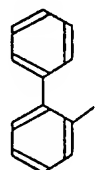
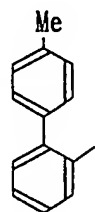
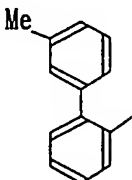
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 6(a)       | H                  | CO <sub>2</sub> Et | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 6(b)       | CO <sub>2</sub> Et | H                  | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 7          | H                  | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |   | free |
| 8          | CO <sub>2</sub> H  | H                  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 9          | H                  | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 10         | H                  | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |

表 3 (続き)

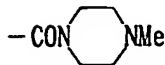
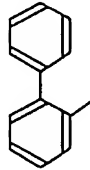
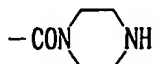
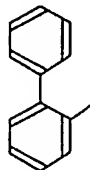
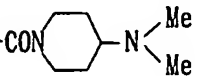
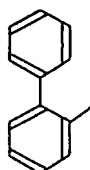
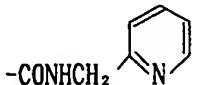
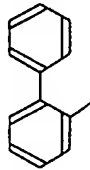
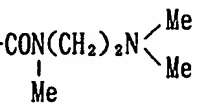
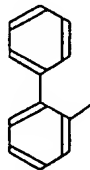
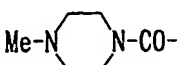
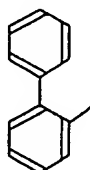
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩   |
|------------|---|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|-----|
| 11         | H   |    | H              | H              | —              | —              | 0 |    | HCl |
| 12         | H   |    | H              | H              | —              | —              | 0 |    | HCl |
| 13         | H   |   | H              | H              | —              | —              | 0 |   | HCl |
| 14         | H   |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl |
| 15         | H   |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl |
| 16         |  | H   | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl |



表 3 (続き)

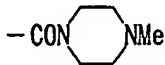
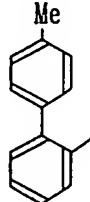
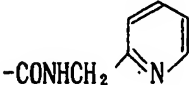
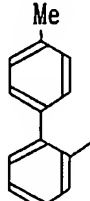
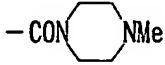
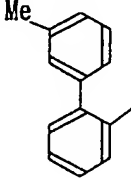
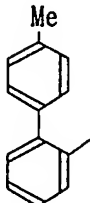
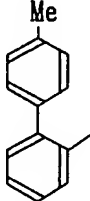
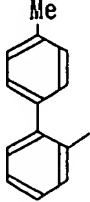
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 17         | H              |   | H              | H              | -              | -              | 0 |    | HCl  |
| 18         | H              |   | H              | H              | -              | -              | 0 |    | HCl  |
| 19         | H              |  | H              | H              | -              | -              | 0 |   | HCl  |
| 20         | H              | -CONHMe  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 21         | MeNHCO-        | H  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 22(a)      | H              | CN   | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |

表 3 (続き)

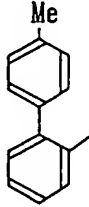
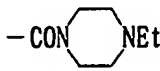
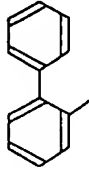
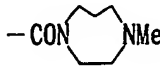
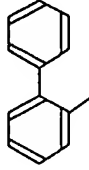
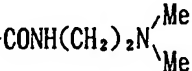
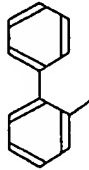
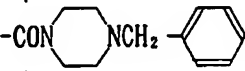
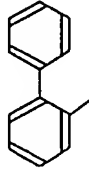
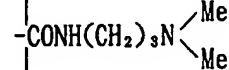
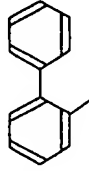
| 実施例<br>番 号   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|--------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 22(b)<br>(E) | CN             | H   | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 23           | H              |    | H              | H              | —              | —              | 0 |    | HCl  |
| 24           | H              |   | H              | H              | —              | —              | 0 |   | HCl  |
| 25           | H              |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl  |
| 26           | H              |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl  |
| 27           | H              |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl  |

表 3 (続き)

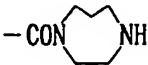
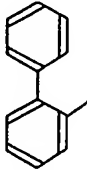
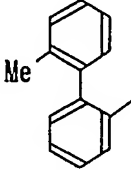
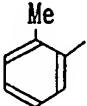
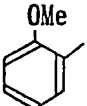
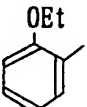
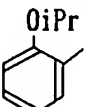
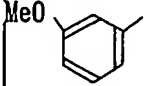
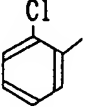
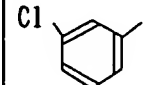
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 28         | H              |  | H              | H              | —              | —              | 0 |    | HCl  |
| 29         | H              | CO <sub>2</sub> Me  | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 30         | H              | CO <sub>2</sub> Me  | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 31         | H              | CO <sub>2</sub> Me  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 32         | H              | CO <sub>2</sub> Me  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 33         | H              | CO <sub>2</sub> Me  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 34         | H              | CO <sub>2</sub> Me  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 35         | H              | CO <sub>2</sub> Me  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 36         | H              | CO <sub>2</sub> Me  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |

表 3 (続き)

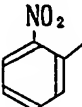
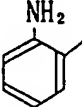
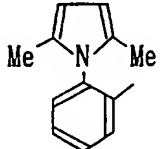
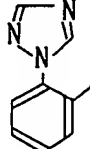
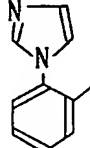
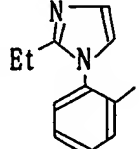
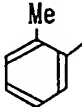
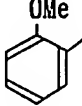
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 37         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 38         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 39         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 40         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —              | —              | 0 |   | free |
| 41         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 42         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 43         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | H              | H              | 1 |  | free |
| 44         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | H              | H              | 1 |  | free |

表 3 (続き)

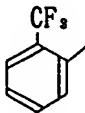
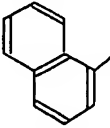
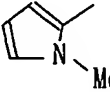
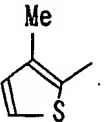
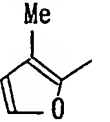
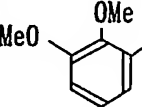
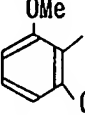


| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|---|----------------|---|---|------|
| 45         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —   | —              | 0 |    | free |
| 46         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —   | —              | 0 |    | free |
| 47         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —   | —              | 0 |    | free |
| 48         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —   | —              | 0 |   | free |
| 49         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —   | —              | 0 |  | free |
| 50         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —   | —              | 0 |  | free |
| 51         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —   | —              | 0 |  | free |
| 52         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              |  |                | 1 |  | free |

表 3 (続き)

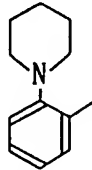
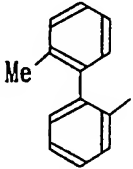
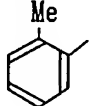
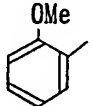
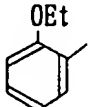
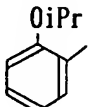
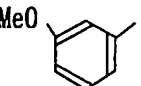
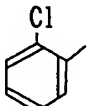
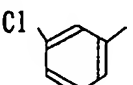
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 53         | H              | CO <sub>2</sub> Me | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 54         | H              | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 55         | H              | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 56         | H              | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 57         | H              | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 58         | H              | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 59         | H              | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 60         | H              | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 61         | H              | CO <sub>2</sub> H  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |

表 3 (続き)

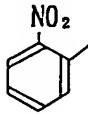
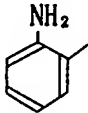
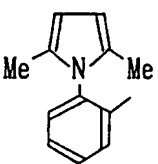
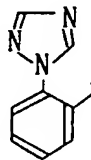
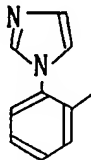
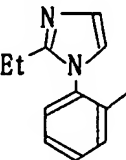
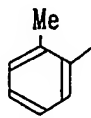
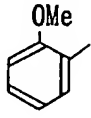
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 62         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 63         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 64         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 65         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —              | —              | 0 |   | free |
| 66         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 67         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 68         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | H              | H              | 1 |  | free |
| 69         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | H              | H              | 1 |  | free |

表 3 (続き)

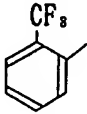
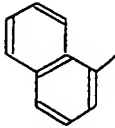
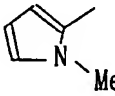
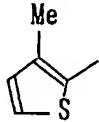
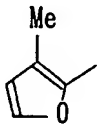
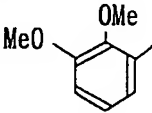
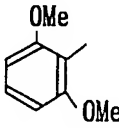


| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|---|----------------|---|---|------|
| 70         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —   | —              | 0 |    | free |
| 71         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —   | —              | 0 |    | free |
| 72         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —   | —              | 0 |    | free |
| 73         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —   | —              | 0 |   | free |
| 74         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —   | —              | 0 |  | free |
| 75         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —   | —              | 0 |  | free |
| 76         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              | —   | —              | 0 |  | free |
| 77         | H              | CO <sub>2</sub> H | H              | H              |  |                | 1 |  | free |



表 3 (続き)

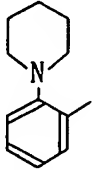
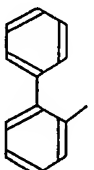
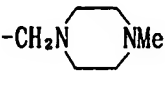
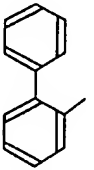
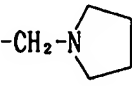
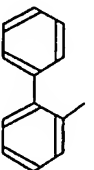
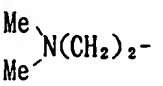
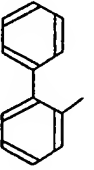
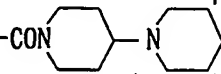
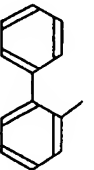
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|---|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 78         | H   | CO <sub>2</sub> H   | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 79         | H   | —CH <sub>2</sub> OH   | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 80         | H   |   | H              | H              | —              | —              | 0 |   | 2HCl |
| 81         | H   |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl  |
| 82         |  | H   | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl  |
| 83         | H   |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl  |

表 3 (続き)

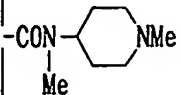
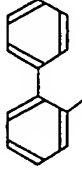
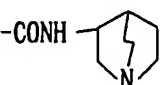
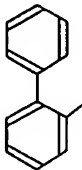
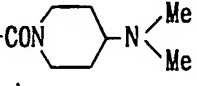
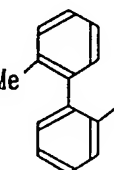
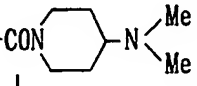
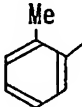
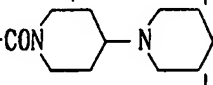
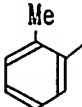
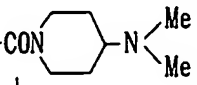
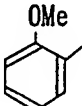
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩   |
|------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|-----|
| 84         | H              |    | H              | H              | —              | —              | 0 |    | HCl |
| 85         | H              |    | H              | H              | —              | —              | 0 |    | HCl |
| 86         | H              |   | H              | H              | —              | —              | 0 |   | HCl |
| 87         | H              |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl |
| 88         | H              |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl |
| 89         | H              |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl |

表 3 (続き)

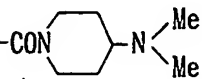
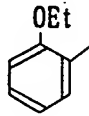
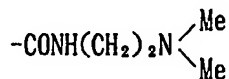
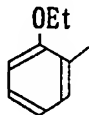
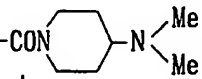
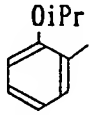
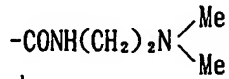
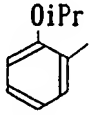
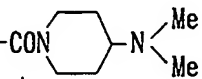
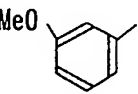
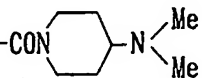
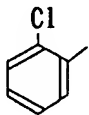
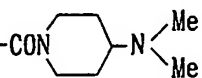
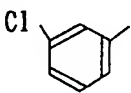
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩   |
|------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|-----|
| 90         | H              |    | H              | H              | -              | -              | 0 |    | HCl |
| 91         | H              |    | H              | H              | -              | -              | 0 |    | HCl |
| 92         | H              |    | H              | H              | -              | -              | 0 |    | HCl |
| 93         | H              |  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | HCl |
| 94         | H              |  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | HCl |
| 95         | H              |  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | HCl |
| 96         | H              |  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | HCl |

表 3 (続き)

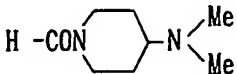
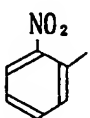
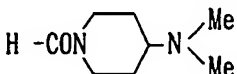
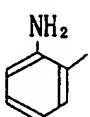
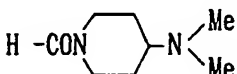
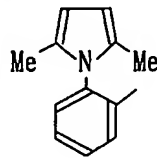
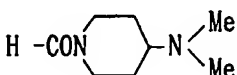
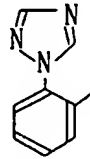
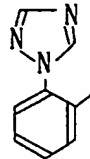
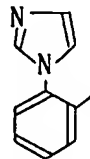
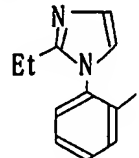
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 97         | H              |    | H              | H              | —              | —              | 0 |    | HCl  |
| 98         | H              |    | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 99         | H              |    | H              | H              | —              | —              | 0 |    | free |
| 100        | H              |  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | HCl  |
| 101        | H              | —CONHMe   | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 102        | H              | —CONHiPr  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |
| 103        | H              | —CONH <sub>2</sub>  | H              | H              | —              | —              | 0 |  | free |

表 3 (続き)

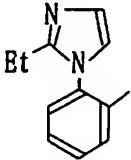

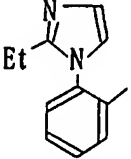
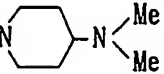
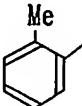
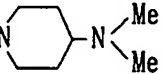
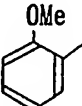
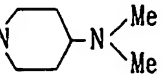
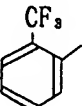
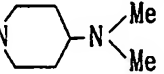
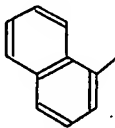
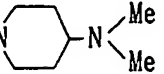
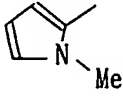
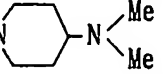
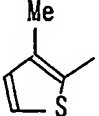
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 104        | H              | -CONHMe  | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 105        | H              | -CONH   | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 106        | H              | -CON    | H              | H              | H              | H              | 1 |    | HCl  |
| 107        | H              | -CON  | H              | H              | H              | H              | 1 |  | HCl  |
| 108        | H              | -CON  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | HCl  |
| 109        | H              | -CON  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | HCl  |
| 110        | H              | -CON  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | HCl  |
| 111        | H              | -CON  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | HCl  |

表 3 (続き)

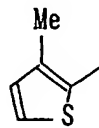
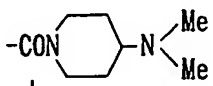
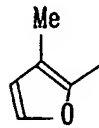
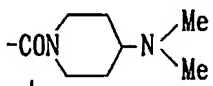
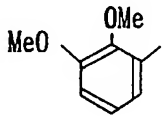
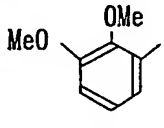
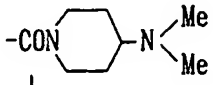
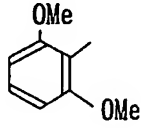
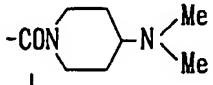




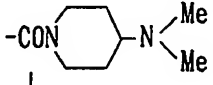
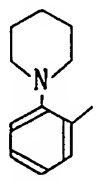
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|---|----------------|----------------|---|----------------|---|---|------|
| 112        | H              | -CONHMe   | H              | H              | -   | -              | 0 |    | HCl  |
| 113        | H              |    | H              | H              | -   | -              | 0 |    | HCl  |
| 114        | H              |    | H              | H              | -   | -              | 0 |    | HCl  |
| 115        | H              | -CONHMe   | H              | H              | -   | -              | 0 |   | free |
| 116        | H              |  | H              | H              | -   | -              | 0 |  | HCl  |
| 117        | H              |  | H              | H              |  |                | 1 |  | HCl  |
| 118        | H              | -CONHMe   | H              | H              |  |                | 1 |  | free |
| 119        | H              |  | H              | H              | -   | -              | 0 |  | HCl  |

表 3 (続き)

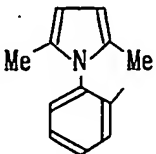
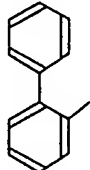
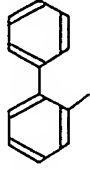
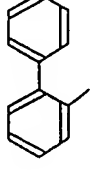
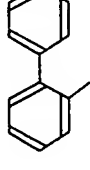
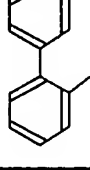
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>     | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 120        | H              | -CONHiPr           | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 121        | H              | -CONH <sub>2</sub> | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 122        | H              | -CONHMe            | H              | H              | -              | -              | 0 |   | free |
| 123        | H              | -CONHEt            | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 124        | H              | -CONHPr            | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 125        | H              | -CONHiPr           | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |

表 3 (続き)


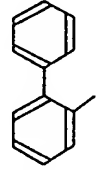

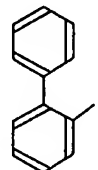

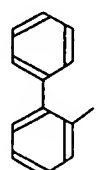

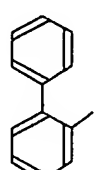

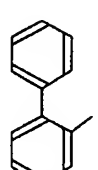

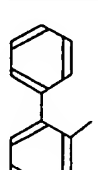
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 126        | H              |    | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 127        | H              |    | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 128        | H              |    | H              | H              | -              | -              | 0 |   | free |
| 129        | H              |  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 130        | H              |  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 131        | H              |  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |



表 3 (続き)


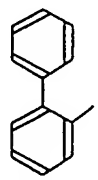
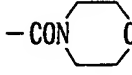
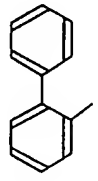
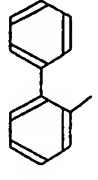
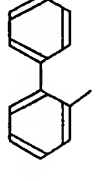
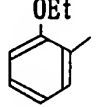
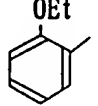
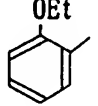
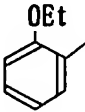
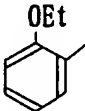

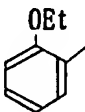

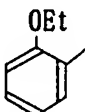

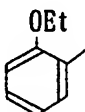

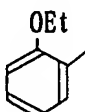

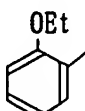
| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 132        | H              |  | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 133        | H              |  | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 134        | H              | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH   | H              | H              | -              | -              | 0 |   | free |
| 135        | H              | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 136        | H              | -CONH <sub>2</sub>  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 137        | H              | -CONHMe   | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 138        | H              | -CONHEt   | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |

表 3 (続き)

| 実施例<br>番 号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | n | R <sup>7</sup>  | 塩    |
|------------|----------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|------|
| 139        | H              | -CONHPr  | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 140        | H              | -CONHiPr   | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 141        | H              | -CONH   | H              | H              | -              | -              | 0 |    | free |
| 142        | H              | -CON  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 143        | H              | -CON  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 144        | H              | -CON  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |
| 145        | H              | -CON  | H              | H              | -              | -              | 0 |  | free |

前記した実施例の化合物以外に、以下に表の形式（表 4， 5 及び 6）を用い、本発明の別の化合物（実施例 A - 1 ～ 45）を示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び、通常の当業者にとって公知であるそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。

表 4

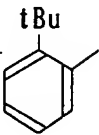
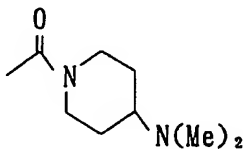
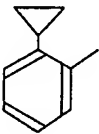
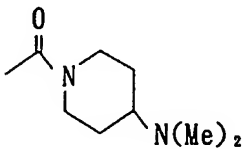
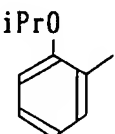
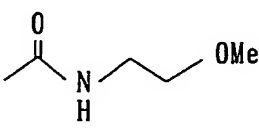
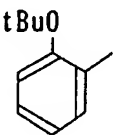
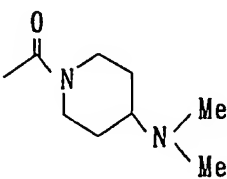
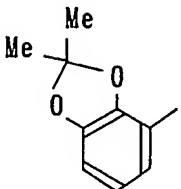
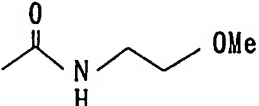
| No.   | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>   |
|-------|---|--|
| A - 1 |    |    |
|       |   |   |
|       |  |  |
|       |  |  |
|       |  |  |

表 4 (続き)

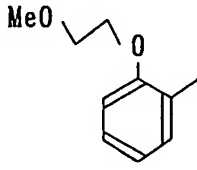
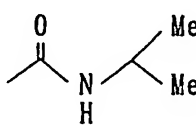
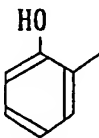
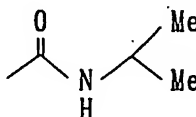
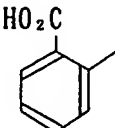
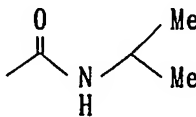
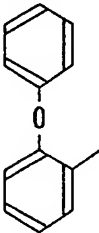
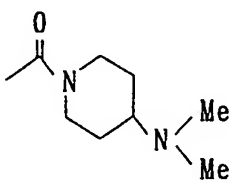
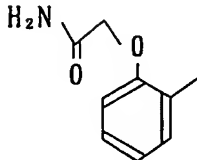
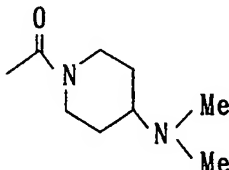
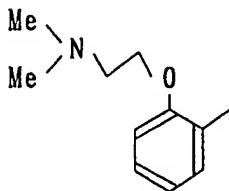
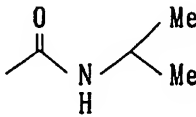
| No.    | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>   |
|--------|---|--|
| A - 6  |    |    |
| A - 7  |    |    |
| A - 8  |    |    |
| A - 9  |   |   |
| A - 10 |  |  |
| A - 11 |  |  |

表 4 ( 続き )

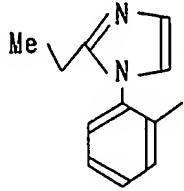
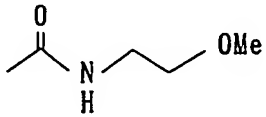
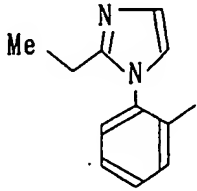
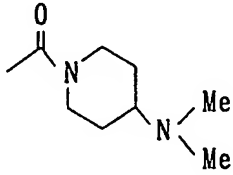
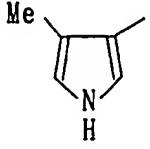
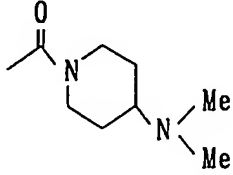
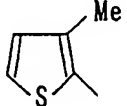
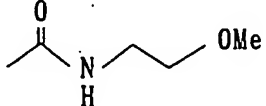
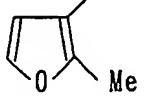
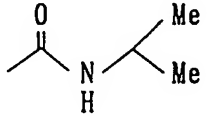
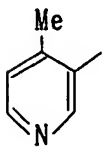
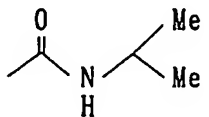
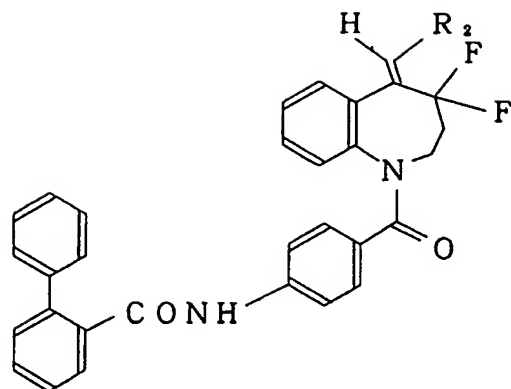
| No.    | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>   |
|--------|---|--|
| A - 12 |    |    |
| A - 13 |    |    |
| A - 14 |   |   |
| A - 15 |  |  |
| A - 16 |  |  |
| A - 17 |  |  |

表 5



| No.  | R <sub>2</sub> | No.  | R <sub>2</sub> |
|------|----------------|------|----------------|
| A-18 |                | A-23 |                |
| A-19 |                | A-24 |                |
| A-20 |                | A-25 |                |
| A-21 |                | A-26 |                |
| A-22 |                | A-27 |                |

表 5 (続き)

| No.  | R <sub>2</sub> | No.  | R <sub>2</sub> |
|------|----------------|------|----------------|
| A-28 |                | A-34 |                |
| A-29 |                | A-35 |                |
| A-30 |                | A-36 |                |
| A-31 |                | A-37 |                |
| A-32 |                | A-38 |                |
| A-33 | - Me           |      |                |



表 5 (続き)

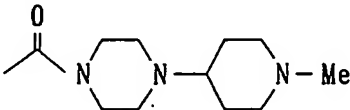
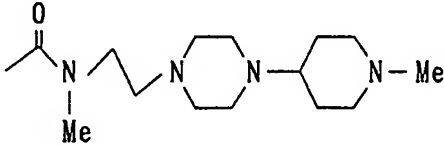
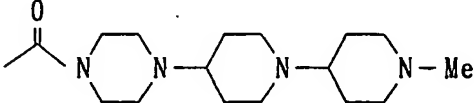
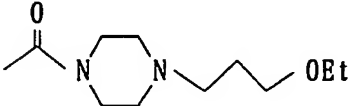
| No.  | R <sub>2</sub>   |
|------|--|
| A-39 |   |
| A-40 |   |
| A-41 |   |
| A-42 |  |

表 6

| No.  | 構 造 |
|------|-----|
| A-43 |     |
| A-44 |     |
| A-45 |     |

## 処方例

## 注射剤

## 組成

|       |         |            |
|-------|---------|------------|
| 処方 1. | 本願化合物   | 1.5 m g    |
|       | 乳 酸     | 0.2 m g    |
|       | 乳 糖     | 200 m g    |
|       | 注 射 用 水 | 全量 2.0 m l |
| 処方 2. | 本願化合物   | 1.5 m g    |
|       | 乳 酸     | 0.2 m g    |
|       | グリセリン   | 52 m g     |
|       | 注 射 用 水 | 全量 2.0 m l |

本願化合物0.75 gに乳酸0.1 gおよび注射用水約300 mlを加えた液に乳糖100 g（あるいはグリセリン26 g）を約500 mlの注射用水に溶解させた液を加え攪拌する。この液を60度に加温し溶解させる。室温まで冷却したのち全量を1000 mlとする。メンブランフィルターで濾過した後、2 ml アンプルに充填し、滅菌処理して本願化合物1.5 m gを含む注射剤を調製した。

## 錠剤

## 組成

|      |                |         |
|------|----------------|---------|
| 〔錠剤〕 | 本願化合物          | 5.0 m g |
|      | 乳 酸            | 73.2    |
|      | コーンスターチ        | 18.3    |
|      | ヒドロキシプロピルセルロース | 3.0     |
|      | ステアリン酸マグネシウム   | 0.5     |
|      | 小 計            | 100 m g |

## 〔コート〕

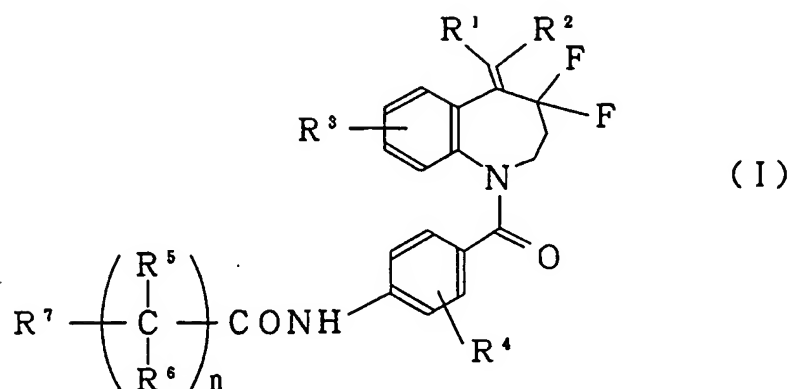
|                           |         |
|---------------------------|---------|
| ヒドロキシプロピル<br>メチルセルロース2910 | 2.5 m g |
| ポリエチレングリコール6000           | 0.5     |
| タルク                       | 0.7     |
| 酸化チタン                     | 0.3     |
| 小 計                       | 4 m g   |
| 合 計                       | 104 m g |

## &lt; 5 m g錠の製造法 &gt;

本願化合物25 gを乳糖366 gを混合した後、サンプルミル（ホソカワミクロン製）で粉碎した。この混合粉碎物391 gとコーンスターチ91.5 gを流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）中で均一に混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液150 gを噴霧して造粒した。乾燥後、24メッシュの篩を通し、これにステアリン酸マグネシウム2.5 gを加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所製）で6.5 mm  $\phi$   $\times$  7.8 Rの臼杵を使用して1錠当たり100 mgの錠剤とした。この錠剤にコーティング装置（フロイント産業製）を用いてヒドロキシプロピルセルロース12.5 g、ポリエチレングリコール6000 2.5 g、タルク3.5 g及び酸化チタン1.5 gを含む水系のコーティング液154 gを噴霧し、1錠当たり4 mgコートし、本願化合物5.0 mgを含有するフィルムコート錠とした。

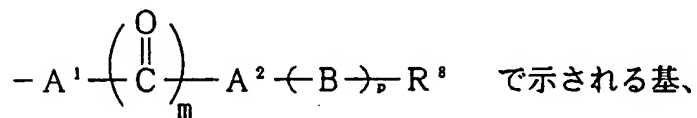
## 請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示されるベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



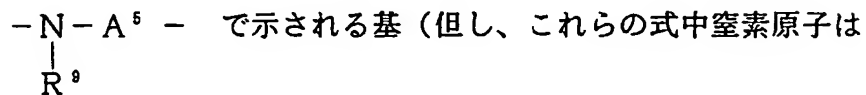
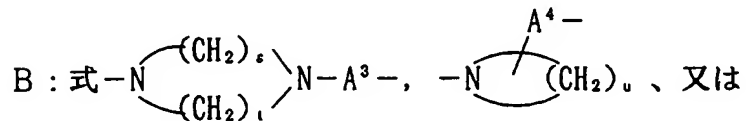
(式中の記号は以下の意味を示す。)

$R^1$  及び  $R^2$  : いずれか一方は水素原子、他方は式



$A^1$  及び  $A^2$  : 同一又は異って、単結合、低級アルキレン基、又は低級アルケニレン基、

$m$  : 0 又は 1、



オキシド化されていてもよい)、

p : 0 又は 1 乃至 3 の整数 (但し、p が 2 又は 3 であるときは、  
B は B で定義される基が同一であっても任意に異っていてもよい)、

R<sup>8</sup> : 水素原子 ; 低級アルキル基 ; 低級アルケニル基 ; シクロアルキル基 ; 水酸基 ; 低級アルコキシ基 ; カルボキシ基 ; 低級アルコキシカルボニル基 ; シアノ基 ; 置換されていてもよいアリール基 ; 置換されていてもよい含窒素芳香族 5 若しくは 6 員複素環基 ; 架橋を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和 5 乃至 8 員複素環基 ;

又は、式  $\text{--N} \begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_q \\ \text{(CH}_2\text{)}_r \end{array} \text{X}$  で示される基 (但し、式中の窒素原子はオキシド化されていてもよい) ;

s 及び t : 同一又は異って、1 乃至 3 の整数 (但し、s 及び t の総和は 3 乃至 5 の整数)、

u : 2 乃至 7 の整数

A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> 及び A<sup>5</sup> : 同一又は異って、単結合、低級アルキレン基、又は低級アルケニレン基 (但し、A<sup>3</sup> 又は A<sup>5</sup> は、隣接する基が窒素原子又は酸素原子を介して A<sup>3</sup> 又は A<sup>5</sup> と結合する基であるときは、単結合以外の基を意味する)、

R<sup>9</sup> : 水素原子又は低級アルキル基、

q 及び r : 同一又は異って 1 乃至 3 の整数 (但し、q 及び r の総和は 3 乃至 5 の整数)、

X : 式  $\text{--O--}$  又は  $\text{--S(O)}_w\text{--}$  で示される基、

w : 0, 1 又は 2、

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> : 同一又は異って、水素原子 ; ハロゲン原子 ; 低級アルキル基 ; 低級アルコキシ基 ; 又は低級アルキル基で置換さ

れていてもよいアミノ基；

$R^5$  及び  $R^6$  : 同一又は異って、水素原子又は低級アルキル基  
(但し、 $R^5$  と  $R^6$  とは一体となって低級アルキレン基を意味し、隣接炭素原子と共に飽和炭素環を形成していてもよい)、

$n$  : 0 又は 1、

$R^7$  : 置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよい芳香族 5 若しくは 6 員複素環基)

2. 式  $-A^1-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}}-A^2-$  で示される基が以下より選択される基

る基

1) 単結合、

2)  $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}}-$  基、

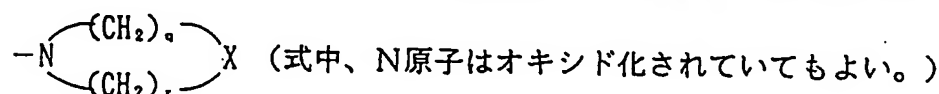
3) 低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基、又は

4)  $-A^1-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}}-$  基 ( $A^1$  は低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基)、

であり、

$R^8$  が水素原子；シアノ基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルキル基；低級アルケニル基；シクロアルキル基；水酸基；低級アルキル基；低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、又はナフチル基；ピリジル基、イミダゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、テトラゾリル基、トリア

ゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基から選択される、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよい、含窒素芳香族5～6員環基；ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、イミダゾリジニル基、ホモピペラジニル基、ピラゾリジニル基、アザビスクロ〔2. 2. 2〕オクチル基、アザビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル基、アザビスクロ〔3. 2. 1〕オクチル基から選択される、架橋を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和5～8員環基；または、式



で示される基（ここに、q及びr：1，2又は3，q+r=3～5  
X：O，又はS(O)<sub>w</sub>，w：0，1又は2）で、かつ

R<sup>7</sup> が

a) ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基、

b) ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基若しくはフタルイミド基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；水酸基；メルカプト基；低級アルキルチオ基

c) ハロゲン原子；シアノ基、

d) カルボキシル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルカノイル基；低級アルカノイルオキシ基；カルバモイル基；低級アルキルアミノカルボニル基、

e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；低



級アルカノイルアミノ基；1-ピロリジニル基；ピペリジノ基；モルホリノ基；環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、イミダゾリジニル基若しくはホモピペラジニル基、

f) シクロアルキル基、

g) 低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基若しくはカルボキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

h) 低級アルキル基、シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよいイミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピラジニル基若しくはピリミジニル基

よりそれぞれ選択される1～5個の置換基を有していてもよいフェニル基；

低級アルキル基で置換されていてもよいナフチル基；または、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピリジル基、イミダゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基から選択される、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよい、芳香族5～6員複素環基である請求の範囲第1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

3. 式  $-A^1-(\overset{\text{O}}{\parallel}{C})-A^2-$  で示される基が以下より選択され

る基

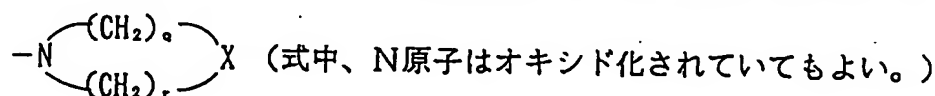
1) 単結合、

2)  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$  又は

3) 低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基であり、

$R^8$  が水素原子；シアノ基；カルボキシル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルキル基；低級アルケニル基；シクロアルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基；ピリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基から選択される、低級アルキル基、もしくは低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい、含窒素芳香族5～6員環基；ピロリジニル基、ピペリジル基、ホモピペラジニル基、アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル基、アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクチル基、

から選択される架橋を有していてもよく、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい、含窒素飽和5～8員環基；または、式



で示される基（ここに、q及びr：1，2又は3， $q+r=3\sim5$ ， $X:O$ ，又は $S(O)_w$ ， $w:0, 1$ 又は2）で、かつ

$R^7$  が

a) ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基、

b) 水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基で置換され

ていてもよい低級アルコキシ基；低級アルキルチオ基

c) ハロゲン原子

e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；1-ピロリジニル基；ピペリジノ基；モルホリノ基；環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、若しくはホモピペラジニル基、

g) 低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基もしくは水酸基で置換されていてもよいフェニル基、

h) 低級アルキル基、シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよいイミダゾリル基、トリアゾリル基、もしくはピロリル基、

よりそれぞれ選択される1～5個の置換基を有していてもよいフェニル基；ナフチル基；チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピリジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基から選択される、低級アルキル基で置換されていてもよい、芳香族5～6員複素環基である請求の範囲第2項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

4. 式  $-A^1-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}}-A^2-$  で示される基が、

1) 単結合のとき、

pが0で、かつ

R<sup>8</sup> がシアノ基、カルボキシル基、若しくは低級アルコキシカルボニル基、又は

2)  $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}}-$  若しくは 3) 低級アルキレン基若しくは低級アルケニ

レン基のとき、

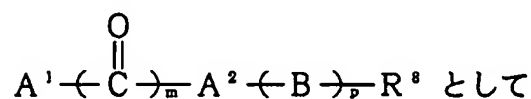
p が 0, 1 又は 2 で、かつ

$R^8$  が水素原子；低級アルキル基；低級アルケニル基；水酸基；  
低級アルコキシ基；シクロアルキル基；低級アルキル基もしくはハ  
ロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基；ピリジル基、イミ  
ダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基から  
選択される、低級アルキル基、もしくは低級アルキル基で置換され  
ていてもよいアミノ基で置換されていてもよい、含窒素芳香族 5 ～  
6 員環基；ピロリジル基、ピペリジル基、ホモピペラジニル基、ア  
ザビスクロ〔2. 2. 2〕オクチル基、アザビスクロ〔3. 2. 1〕  
オクチル基から選択される、架橋を有していてもよく、環窒素原子  
上で低級アルキル基で置換されていてもよい、含窒素飽和 5 ～ 8 員  
環基；または、式  $-N \begin{pmatrix} (CH_2)_q \\ (CH_2)_r \end{pmatrix} X$  (式中、N 原子はオキシド化さ  
れていてもよい。) で示される基 (ここに、q 及び r : 1, 2 又は  
3,  $q + r = 3 \sim 5$ ,  $X : O$  又は  $S(O)_w$ ,  $w : 0, 1$  又は 2)

但し、 $p = 0$  のとき、 $R^8$  は  $-N \begin{pmatrix} (CH_2)_q \\ (CH_2)_r \end{pmatrix} X$  を示す。

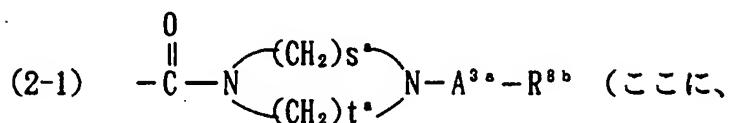
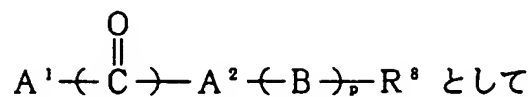
である請求の範囲第 3 項記載の化合物又はその製薬学的に許容され  
る塩。

5. 1) 式  $-A^1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-A^2-$  で示される基が単結合のとき、



(1)  $-R^8$  (ここに、 $R^8$  はシアノ基、カルボキシ基、又は低  
級アルコキシカルボニル基)

2) 式  $-A^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-A^2-$  で示される基が  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$  のとき、

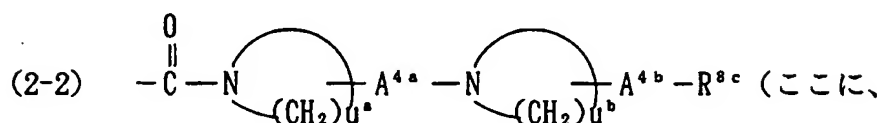


$s^*$  及び  $t^* = 1, 2 \text{ 又は } 3,$

$s^* + t^* = 3 \sim 5,$

$A^{3^*}$ : 単結合又は低級アルキレン基,

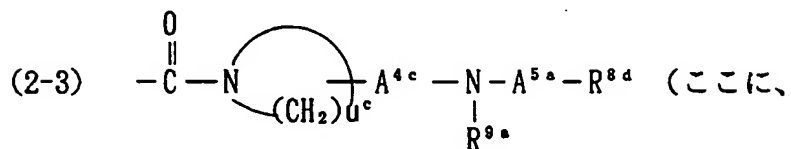
$R^{8^b}$ : 水素原子、低級アルキル基又はフェニル基)



$u^*$  及び  $u^b : 4, 5 \text{ 又は } 6,$

$A^{4^*}$  及び  $A^{4^b}$ : いずれも単結合,

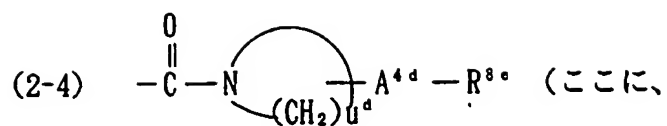
$R^{8^c}$ : 水素原子)



$u^c : 4, 5 \text{ 又は } 6,$

$A^{4^c}$  及び  $A^{5^*}$ : いずれも単結合,

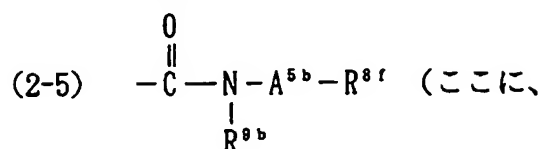
$R^{9^*}$  及び  $R^{8^d}$ : 同一又は異って低級アルキル基)



$u^d$  : 4, 5 又は 6,

$A^{4d}$  : 単結合,

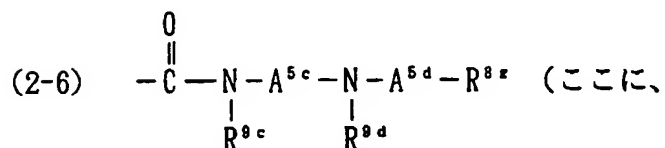
$R^{8e}$  : 水素原子)



$R^{9b}$  : 水素原子又は低級アルキル基,

$A^{5b}$  : 単結合又は低級アルキレン基,

$R^{8f}$  : 水素原子、シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、  
環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい  
ピペリジル基、キヌクリジニル基、水酸基、低級アルコ  
キシ基又は低級アルキル基)

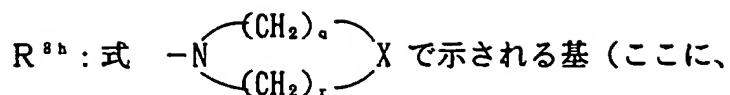
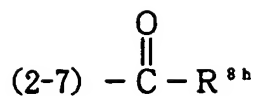


$A^{5c}$  : 低級アルキレン基,

$A^{5d}$  : 単結合,

$R^{9c}$  及び  $R^{9d}$  : 同一又は異って、水素原子又は低級アルキル基,

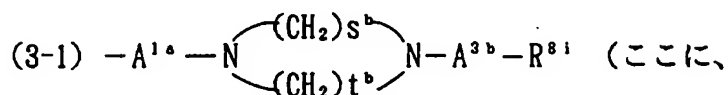
$R^{8g}$  : 水素原子又は低級アルキル基)



$q$  及び  $r = 1, 2$  又は  $3, q + r = 3 \sim 5,$

$\text{X} : \text{O}$  又は  $\text{S}(\text{O})_w, w = 0, 1$  又は  $2)$

3) 式  $-\text{A}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{A}^2$  で示される基が低級アルキレン基もしくは低級アルケニレン基のとき、



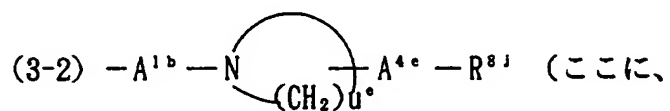
$\text{A}^{1a} : \text{低級アルキレン基,}$

$s^b$  及び  $t^b : 1, 2$  又は  $3,$

$s^b + t^b = 3 \sim 5,$

$\text{A}^{3b} : \text{単結合,}$

$\text{R}^{81} : \text{水素原子又は低級アルキル基})$



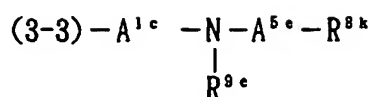
$\text{A}^{1b} : \text{低級アルキレン基,}$

$u^b : 4, 5$  又は  $6,$

$\text{A}^{4c} : \text{単結合,}$

$\text{R}^{81} : \text{水素原子})$

または、



(ここに、

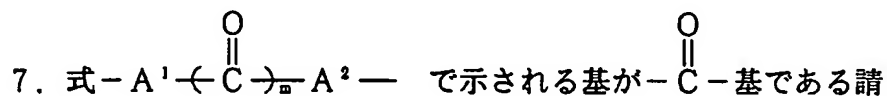
$A^{1c}$  : 低級アルキレン基、

$R^{8k}$  及び  $R^{9c}$  : 水素原子又は低級アルキル基、

$A^{5c}$  : 単結合)

である請求の範囲第4項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

6.  $R^7$  がハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、カルバモイル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ピペリジノ基、低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、または低級アルキル基で置換されていてもよいイミダゾリル基、トリアゾリル基もしくはピロリル基より選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；ナフチル基；または低級アルキル基で置換されていてもよいチエニル基、フリル基もしくはピロリル基である請求の範囲第5項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。



の範囲第6項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

8. Z体である請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

9. 4' - { (4, 4-ジフルオロ-5-(4-メチルピペラジニル)カルボニルメチレン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H



－1－ベンズアゼピン－1－イル〔カルボニル〕－2－フェニルベンズアニリド、

4'－〔〔4, 4－ジフルオロ－5－ピペラジニルカルボニルメチレン－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－1－イル〕カルボニル〕－2－フェニルベンズアニリド、

4'－〔〔4, 4－ジフルオロ－5－〔〔4－ジメチルアミノピペリジノ〕カルボニルメチレン－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－1－イル〕カルボニル〕－2－フェニルベンズアニリド、

4'－〔〔4, 4－ジフルオロ－5－〔〔4－メチル－1, 4－ジアゼピン－1－イル〕カルボニルメチレン〕－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－1－イル〕カルボニル〕－2－フェニルベンズアニリド、

4'－〔〔5－〔〔1, 4－ジアゼピン－1－イル〕カルボニルメチレン〕－4, 4－ジフルオロ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－1－イル〕カルボニル〕－2－フェニルベンズアニリド、

4'－〔〔4, 4－ジフルオロ－5－〔〔N－メチル－N－（1－メチル－4－ピペリジル）カルバモイル〕メチレン〕－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－1－イル〕カルボニル〕－2－フェニルベンズアニリド、

4'－〔〔4, 4－ジフルオロ－5－〔〔N－（3－キヌクリジニル）カルバモイル〕メチレン〕－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－1－イル〕カルボニル〕－2－フェニルベンズアニリド、

N－〔4'－〔〔4, 4－ジフルオロ－5－〔〔〔4－ジメチル

アミノピペリジノ)カルボニル]メチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]フェニル-3-メチルチオフエン-2-カルボキサミド、

4' - { [4,4-ジフルオロ-5-(N-イソプロピルカルバモイルメチレン)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド、

4' - { [4,4-ジフルオロ-5-[N-(2-メトキシエチル)カルバモイルメチレン]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド、

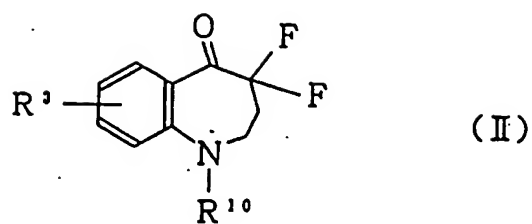
4' - { [4,4-ジフルオロ-5-(N-イソプロピルカルバモイルメチレン)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-エトキシベンズアニリド、

又はその製薬学的に許容される塩若しくはその異性体。

10. 請求の範囲第1乃至9項のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

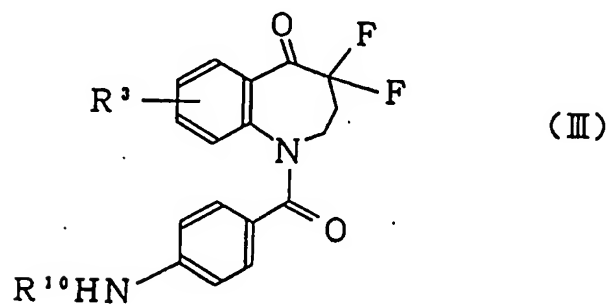
11. アルギニンバソプレシン拮抗薬である請求の範囲第10項記載の医薬組成物。

12. 下記一般式(II)で示されるジフルオロベンズアゼピノン誘導体又はその塩。



(式中、 $R^3$  は前記の意味を有し、 $R^{10}$  は水素原子又はアミノ基の保護基を意味する)

13. 下記一般式(III)で示される(置換)アミノベンゾイルジフルオロベンズアゼピノン誘導体又はその塩。



(式中、 $R^3$  及び  $R^{10}$  は前記の意味を有する)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01409

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1<sup>6</sup> C07D223/16, C07D401/00, C07D403/00, C07D405/00,  
C07D409/00, C07D453/00, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>5</sup> C07D223/16, C07D401/00, C07D403/00, C07D405/00,  
C07D409/00, C07D453/00, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                       | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | JP, A, 5-132466 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>May 28, 1993 (28. 05. 93)<br>& EP, A1, 514667      | 1-11                  |
| A         | JP, A, 4-321669 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>November 11, 1992 (11. 11. 92)<br>& US, A, 5258510 | 1-11                  |
| P, A      | JP, A, 6-211800 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>August 2, 1994 (02. 08. 94), (Family: none)        | 1-11                  |
| P, A      | JP, A, 6-172317 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>June 21, 1994 (21. 06. 94)<br>& WO, A, 9404525     | 1-11                  |
| P, A      | JP, A, 6-92854 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>April 5, 1994 (05. 04. 94)                          | 1-11                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 9, 1994 (09. 09. 94)

Date of mailing of the international search report

October 4, 1994 (04. 10. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01409

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                            | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
|           | & WO, A, 9401113 & EP, A1, 602209   |                       |
| P, A      | JP, A, 6-80641 (Otsuka Pharmaceutical Co.,<br>March 22, 1994 (22. 03. 94), Ltd.),<br>(Family: none)           | 1-11                  |
| P, A      | JP, A, 5-320135 (Yamanouchi Pharmaceutical<br>Co., Ltd.),<br>December 3, 1993 (03. 12. 93),<br>(Family: none) | 1-11                  |
| A         | Chemical Abstracts, Abstract No. 90:22951<br>(1979)   | 12                    |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl.<sup>4</sup> C07D223/16.  
C07D401/00 . C07D403/00 . C07D405/00 .  
C07D409/00 . C07D453/00 . A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl.<sup>4</sup> C07D223/16 . C07D401/00 .  
C07D403/00 . C07D405/00 . C07D409/00 .  
C07D453/00 . A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A               | JP, A, 5-132466 (大塚製薬株式会社),<br>28. 5月. 1993 (28. 05. 93)<br>& EP, A1, 514667  | 1-11             |
| A               | JP, A, 4-321669 (大塚製薬株式会社),<br>11. 11月. 1992 (11. 11. 92)<br>& US, A, 5258510 | 1-11             |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 09. 94

国際調査報告の発送日

04.10.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

塚 中 直 子

Ⓔ

4 C 7 4 3 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| P.A             | JP, A, 6-211800 (大塚製薬株式会社),<br>2. 8月. 1994 (02. 08. 94) (ファミリーなし)                        | 1-11             |
| P.A             | JP, A, 6-172317 (大塚製薬株式会社),<br>21. 6月. 1994 (21. 06. 94)<br>&WO, A, 9404525              | 1-11             |
| P.A             | JP, A, 6-92854 (大塚製薬株式会社),<br>5. 4月. 1994 (05. 04. 94)<br>&WO, A, 9401113&EP, A1, 602209 | 1-11             |
| P.A             | JP, A, 6-80641 (大塚製薬株式会社),<br>22. 3月. 1994 (22. 03. 94) (ファミリーなし)                        | 1-11             |
| P.A             | JP, A, 5-320135 (山之内製薬株式会社),<br>3. 12月. 1993 (03. 12. 93) (ファミリーなし)                      | 1-11             |
| A               | Chemical Abstracts 要約番号 90:22951<br>(1979)   | 12               |